

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Retrospektive Analyse chronischer Enteropathien beim Hund

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Marlene Margarethe Kühn
aus Bad Soden am Taunus

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schmahl

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Für meine Familie
und meinen Freund Oli

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT: CHRONISCHE ENTEROPATHIEN....	2
1.	Definition chronischer Enteropathien.....	2
1.1.	Definition Futtermittelunverträglichkeitsreaktionen.....	2
1.2.	Definition antibiotikaresponsiver Durchfall.....	2
1.3.	Definition steroidresponsiver Durchfall.....	3
1.4.	Definition gastrointestinales Lymphom	3
2.	Formen chronischer Enteropathien	3
2.1.	Futtermittelresponsiver Durchfall	3
2.1.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	4
2.1.2.	Prävalenz	6
2.1.3.	Klinische Symptome	7
2.1.4.	Diagnose.....	7
2.1.5.	Therapie.....	10
2.1.6.	Prognose	11
2.2.	Antibiotikaresponsiver Durchfall.....	11
2.2.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	12
2.2.2.	Klinische Symptome	13
2.2.3.	Diagnose.....	14
2.2.4.	Therapie.....	16
2.2.5.	Prognose	17
2.3.	Steroidresponsiver Durchfall.....	17
2.3.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	19
2.3.2.	Klinische Symptome	20
2.3.3.	Diagnose.....	21
2.3.4.	Therapie.....	24
2.3.5.	Prognose	25
2.4.	Gastrointestinales Lymphom.....	26
2.4.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	26
2.4.2.	Prävalenz	26
2.4.3.	Klinische Symptome	27
2.4.4.	Diagnose.....	27

2.4.5.	Therapie und Prognose.....	29
III.	MATERIAL UND METHODEN	31
1.	Teil 1 – Beschreibung der Patientenpopulation	31
1.1.	Tiere	32
1.1.1.	Patientenpopulation.....	32
1.1.1.1.	Einschlusskriterien	32
1.1.1.2.	Ausschlusskriterien	32
1.1.2.	Klinikpopulation.....	32
1.2.	Untersuchungen.....	32
1.2.1.	Signalement	33
1.2.2.	Anamnestiche Informationen.....	33
1.2.2.1.	Lokalisation des Durchfalls.....	33
1.2.2.2.	Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen.....	34
1.2.3.	Klinische Untersuchung	35
1.2.4.	Laboruntersuchungen	35
1.2.4.1.	Blutuntersuchung	35
1.2.4.2.	Kotuntersuchung	36
1.2.5.	Ultraschalluntersuchung.....	36
1.2.6.	Endoskopie und Biospieprobenentnahme	36
1.2.7.	Histologische Untersuchung	37
1.2.8.	Therapie und Therapieerfolg.....	37
1.3.	Statistische Auswertung Teil 1.....	38
2.	Teil – 2 Vergleich verschiedener Diagnosegruppen	38
2.1.	Patienten	38
2.1.1.	Einschlusskriterien	38
2.1.2.	Ausschlusskriterien	39
2.2.	Untersuchungen.....	40
2.2.1.	Signalement	40
2.2.2.	Anamnese	40
2.2.2.1.	Lokalisation und Schweregrad des Durchfalls.....	40
2.2.2.2.	Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen.....	40
2.2.3.	Klinische Untersuchung	40
2.2.4.	Laboruntersuchungen	40
2.2.5.	Ultraschalluntersuchung.....	41

2.2.6.	Endoskopie und Biosieprobenentnahme	41
2.2.7.	Histologische Untersuchung	41
2.2.8.	Therapie und Therapieerfolg	41
2.3.	Statistische Auswertung Teil 2.....	41
3.	Teil – 3 Korrelationen verschiedener Parameter	42
3.1.	Patienten	42
3.2.	Untersuchungen.....	42
3.3.	Statistische Auswertung Teil 3.....	43
IV.	ERGEBNISSE	45
1.	Teil 1 – Beschreibung der Patientenpopulation	45
1.1.	Signalement.....	45
1.2.	Anamnestiche Informationen.....	47
1.2.1.	Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen.....	49
1.3.	Klinische Untersuchung	49
1.4.	Laborparameter	49
1.4.1.	Blutuntersuchungen.....	49
1.4.2.	Kotuntersuchungen.....	49
1.5.	Ultraschalluntersuchung.....	53
1.6.	Endoskopie	53
1.7.	Histologische Untersuchung	53
1.8.	Therapie und Therapieerfolg.....	55
2.	Teil 2 - Vergleich der Diagnosegruppen.....	57
2.1.	Signalement	57
2.2.	Anamnestiche Informationen.....	71
2.2.1.	Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen.....	72
2.3.	Klinische Untersuchung	74
2.4.	Laborparameter	74
2.5.	Ultraschalluntersuchung.....	78
2.6.	Endoskopie und Probelaparotomie.....	78
2.7.	Histologische Untersuchung	79
2.8.	Therapie.....	84
2.9.	Therapieerfolg	84
3.	Teil 3 - Korrelationen verschiedener Parameter.....	87

V.	DISKUSSION	89
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	102
VII.	SUMMARY.....	104
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	106
IX.	ANHANG	126
1.	Klinischer Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes.....	126
2.	Endoskopiebericht: Gastrointestinaltrakt	127
3.	Histopathologische Standards zur Beurteilung gastrointestinaler Biopsien	131
X.	DANKSAGUNG	134

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	pro cent
&	und
<	kleiner als
=	ist gleich
>	größer als
≥	größer gleich
µg	microgramm
µm	micrometer
µmol	micromol
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARD	antibiotikaresponsiver Durchfall
ASCA	anti-Saccharomyces cerviciae antibody (anti-Saccharomyces cerviciae Antikörper)
BCS	body condition score
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCECAI	Canine chronic enteropathy activity clinical index (klinischer Aktivitätsindex chronischer Darmerkrankungen des Hundes)
CD	cluster of differentiation (Unterscheidungsgruppe n)
CE	chronische Enteropathie
CFU	colony forming units (koloniebildende Einheiten)

chron.	Chronisch
CIBDAI	canine Inflammatory bowel Disease activity index
cPLI	kaninen spezifischen Pankreaslipase
C-reaktiv	chronisch-reaktiv
CU	<i>Colitis ulcerosa</i>
DF	Durchfall
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonukleinsäure)
Dr.	Doktor
DSH	Deutscher Schäferhund
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
e. g.	Exempli gratia
EB	Erbrechen
EGE	eosinophile Gastroenteritis
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
EPI	exokrine Pankreasinsuffizienz
et al.	et alii
evtl.	Eventuell
FA	Futtermittelallergie
FI	Futtermittelintoleranz
fl	Femtoliter
FNA	Feinnadelaspiration
FRD	futtermittelresponsiver Durchfall

g	Gramm
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue (darmassoziierte lymphatische Gewebe)
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GI-LYM	gastrointestinales Lymphom
GIT	Gastrointestinaltrakt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
hgr.	hochgradig
i. d. R.	in der Regel
IBD	Inflammatory Bowel Disease (idiopathische chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IFA	Immunofluorescence Assay (Immunofluoreszenz Test)
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IGF	Insulin-like growth factor (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor)
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
Inc.	Incorporated (inkorporiert)
inkl.	inklusive
insb.	insbesondere
JRT	Jack Russell Terrier
kg	Kilogramm
l	Liter

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPE	lymphoplasmazelluläre Enteritis
LYM	Lymphom
max.	Maximal
MC	<i>Morbus Crohn</i>
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
mgr.	Mittelgradig
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
OH	Ohio
p	p-Wert
p-ANCA	p-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-anti-neutrophil cytoplasma Antikörper)
PARR	Polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement (Polymerase-Ketten-Reaktion zur Klonalitätsbestimmung)
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (Polymerase-Ketten-Reaktion)
pg	Picogramm
pH	pondus hydrognii (Gewicht Wasserstoff)

PLE	Protein Losing Enteropathy (Eiweißverlust Enteropathie)
PLN	Protein Losing Nephropathy (Eiweißverlust- Nephropathie)
Prof.	Professor
r	Spearman Korrelationskoeffizient
s. u.	siehe unten
SD	standarddeviation (Standardabweichung)
SGS	Serumgallensäuren
SIBO	Small intestinal bacterial overgrowth (Duodenale bakterielle Überwucherung)
SRD	steriodresponsiver Durchfall
TLI	Trypsin-like Immunoreactivity (Trypsin-ähnliche Immunreaktivität)
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit
Univ.	Universität
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association (Weltvereinigung der Kleintier Veterinäre)
z. B.	zum Beispiel
α	alpha
α 1-PI	Alpha1-Proteinase- Inhibitor

I. EINLEITUNG

Chronische Magendarmerkrankungen sind bei Tieren häufig und haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten und Tierbesitzern. Wie auch in der Humanmedizin stellen chronische Enteropathien in der Veterinärmedizin ein wichtiges Forschungsgebiet dar (OSTANIN et al., 2009). Unter den chronischen Enteropathien des Hundes sind futtermittel- und antibiotikaresponsive Erkrankungen und steroidresponsive Durchfälle, wie die Inflammatory bowel disease (IBD), sehr häufig (JERGENS et al., 1992; GERMAN et al., 2003a; ALLENSPACH, 2007). Diese Erkrankungen werden meist retrospektiv aufgrund des Ansprechens auf eine Therapie diagnostiziert. Derzeit gibt es in der Veterinärmedizin nur ungenügende Informationen über die Häufigkeit und Verteilung verschiedener Ursachen von chronischen Enteropathien, Sinnhaftigkeit verschiedener diagnostischer Tests zur Unterscheidung der verschiedenen Ursachen und die Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden auf ihren möglichen Heilerfolg (CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH, 2007). Durch die retrospektive Auswertung von Daten einer großen Patientenzahl könnten Merkmale spezifischer Enteropathien des Hundes gefunden werden, die für eine frühzeitige Diagnosestellung hilfreich sind. So könnten lange Behandlungsversuche und unnötige Kosten für Diagnostik und Therapien eingespart werden.

Ziele dieser retrospektiven Studie sind daher (1) Daten von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Symptomen (die in einem bestimmten Zeitraum an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München vorgestellt wurden) zu sammeln und mit Referenzgruppen (alle Hunde, die in einem ähnlichen Zeitraum an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU in München vorgestellt wurden) zu vergleichen, (2) Diagnosegruppen mit verschiedenen Ursachen für chronische Enteropathien (CE) zu beschreiben und untereinander zu vergleichen und (3) verschiedene Parameter aus Signalement, Anamnese, Laboruntersuchungen und weiteren diagnostischen Maßnahmen, wie Ultraschalluntersuchungen, Endoskopien oder histologischer Untersuchungen von Magendarmbiopsien hinsichtlich, deren Aussagekraft zum Erkennen der Ursache von chronischen gastrointestinalen Symptomen beim Hund zu evaluieren.

II. LITERATURÜBERSICHT:

CHRONISCHE ENTEROPATHIEN

1. Definition chronischer Enteropathien

Eine chronische Enteropathie (CE) ist durch das Vorliegen von klinischen Symptomen, wie Durchfall und Erbrechen, charakterisiert, welche aufgrund einer intestinalen Erkrankung auftreten. Die Zeitspanne zur Definition einer chronischen intestinalen Erkrankung ist in der Veterinärmedizin nicht exakt festgelegt und wird je nach Autor zwischen drei und sechs Wochen angegeben (ALLENSPACH et al., 2007; SIMPSON, 2009; MARCHETTI et al., 2010). Im Folgenden sollen die häufigsten Ursachen chronischer Enteropathien definiert werden. Es wird auf futtermittelresponsive, antibiotikaresponsive sowie steroidresponsive Durchfälle, wie die IBD, sowie auf gastrointestinale Lymphome (GI-LYM) eingegangen.

1.1. Definition Futtermittelunverträglichkeitsreaktionen

Futtermittelunverträglichkeitsreaktionen oder „adverse food reactions“ werden in zwei Gruppen gegliedert: nicht-immunologische Erkrankungen (Futtermittelintoleranzen, FI) und immunologische (Futtermittelallergie, FA) (VERLINDEN et al., 2006). Bei beiden Erkrankungen kommt es durch Ingestion eines eigentlich harmlosen Agens zu gastrointestinalen Symptomen, wie Erbrechen und Durchfall (CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Wird das symptomauslösende Agens durch eine Futtermittelumstellung vermieden, verbessert sich die klinische Symptomatik bei beiden Erkrankungsgruppen (GUILFORD et al., 2001; GASCHEN & MERCHANT, 2011). Da aufgrund der klinischen Symptome zwischen FA und FI nicht unterschieden werden kann, wurde der Oberbegriff „Futtermittelresponsiver Durchfall“ (FRD) geprägt (GUILFORD et al., 2001; ALLENSPACH, 2007).

1.2. Definition antibiotikaresponsiver Durchfall

Antibiotikaresponsiver Durchfall (ARD) wird definiert als chronischer Durchfall, für den keine Ursache gefunden werden kann (z. B. (zum Beispiel) Parasitenbefall), der nicht auf Futtermittelumstellung reagiert, der aber komplett auf antibiotische Therapie anspricht. In der Vergangenheit wurde für diese

Symptomatik der Begriff „Idiopathische bakterielle Überwucherung des Dünndarms“ oder englisch „small intestinal bacterial overgrowth“ (idiopathischer SIBO) verwendet (SIMPSON, 1982; BATT et al., 1983; JOHNSTON, 1999). Da nicht geklärt ist, ob eine bakterielle Überwucherung die Ursache für die Symptomatik ist, wurde der Begriff ARD eingeführt (HALL & SIMPSON, 2000).

1.3. **Definition steroidresponsiver Durchfall**

Steroidresponsiver Durchfall (SRD) spricht weder auf Futtermittelumstellung, noch auf antibiotische Therapie vollständig an. Die Symptome werden erst durch die Gabe von Steroiden kontrolliert. Für diese Symptomatik wurde in der Vergangenheit oftmals der Begriff „Inflammatory bowel disease“ (IBD) verwendet. Der Begriff „chronisch entzündliche idiopathische Enteropathie“ (IBD) steht für eine idiopathische Entzündung, die in jedem Abschnitt des Magendarmtraktes vorliegen kann und mit persistierenden oder intermittierenden gastrointestinalen Symptomen und histologischen Anzeichen von Entzündung assoziiert ist (JERGENS et al., 1992; GUILFORD, 1996a; ALLENSPACH & GASCHEN, 2003; HALL & GERMAN, 2008). IBD stellt somit eine histologische Diagnose dar und ist ohne invasive Diagnostik, wie Endoskopie und histologischer Untersuchung von Biopsien nicht zu stellen. Daher wird heute der Begriff SRD verwendet.

1.4. **Definition gastrointestinales Lymphom**

Das Lymphom ist ein Tumor des hämatopoetischen Systems. Es geht von Lymphozyten aus und infiltriert primär in lymphatische Organe, wie Lymphknoten, Leber und Milz (DORN et al., 1970; DOBSON et al., 2002). Es lässt sich nach histologischen Kriterien oder nach der anatomischen Lokalisation einteilen, wie z. B. das gastrointestinale Lymphom (GI-LYM).

2. **Formen chronischer Enteropathien**

Es wird auf verschiedene Ursachen chronischer Enteropathien eingegangen. Insbesondere werden futtermittel-, antibiotika- und steroidresponsive Durchfälle sowie das gastrointestinale Lymphom besprochen.

2.1. **Futtermittelresponsiver Durchfall**

Im Folgenden wird auf die verschiedenen Ursachen des FRD eingegangen. FRD beinhaltet die Futtermittelintoleranz (FI) und die Futtermittelallergie (FA). Die FI

beinhaltet alle nicht-immunologischen bedingten Krankheiten (VERLINDEN et al., 2006). Zur FI gehören Futtermittelidiosynkrasie, Futtermittelintoxikation, anaphylaktische Reaktionen auf Futter, sowie pharmakologische und metabolische Reaktionen auf Futtermittel (CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Bei allen Formen der FI ist im Gegensatz zur FA keine vorhergehende Sensibilisierung nötig, sodass die Reaktionen auch beim ersten Kontakt auftreten können (ANDERSON, 1986). Die Gruppe der Futtermittelallergie (FA) beinhaltet alle immunologisch bedingten Erkrankungen (CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Die FA ist eine asaisonal auftretende Störung des Immunsystems mit Symptomen, welche die Haut und den Gastrointestinaltrakt (GIT) betreffen können (VERLINDEN et al., 2006; CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Klinisch ist die FA nicht von einer FI zu unterscheiden, da sich beide Krankheiten mit Durchfall und Erbrechen manifestieren (GASCHEN & MERCHANT, 2011), daher wird im Folgenden der Überbegriff FRD verwendet.

2.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Die innere Wand des GIT stellt die größte Fläche des gesamten Körpers dar, die ständig mit der Umwelt in Kontakt steht (CHEHADE & MAYER, 2005). Der GIT muss zwischen pathogenen und harmlosen Substanzen unterscheiden und entscheiden, ob diese toleriert oder bekämpft werden. Das „Gut-Associated Lymphoid Tissue“ (GALT) vereinigt diese beiden Aufgaben. Es setzt sich aus den Peyerschen Platten, den aggregierten Lymphfollikeln in der Mukosa, den Lymphozyten und Plasmazellen in der *Lamina propria*, den intraepithelialen Enterozyten, den intraepithelialen Lymphozyten (IEL) und den mesenterialen Lymphknoten zusammen (CHEHADE & MAYER, 2005; RUAUX, 2008). Vier Mechanismen sind für die Lösung des Konfliktes zwischen Toleranz und Bekämpfung eines Antigens essentiell: (1) die Schleimhautbarriere, (2) die Regulation der Immunantwort, (3) die Elimination und (4) die Tolerierung der Antigene, die auf die Schleimhaut treffen (GUILFORD, 1996d; CHEHADE & MAYER, 2005).

Eine Beeinträchtigung einer oder mehrerer dieser Mechanismen prädisponiert einen Hund für FRD (VERLINDEN et al., 2006). Eine intakte Schleimhautbarriere verhindert, dass Substanzen unkontrolliert aus dem Lumen absorbiert werden. Dies wird durch nicht-immunologische und immunologische Komponenten geregelt. Die nicht-immunologischen stellen unter anderem die

intestinale Peristaltik, die Schleimschicht auf der Mukosa (Glycocalyx) und die Zerlegung der Antigene durch die Magensäure und Pankreasenzyme dar (CHEHADE & MAYER, 2005). Die immunologische Komponente bildet das Immunglobulin A (IgA), welches aus den Lymphozyten des GALT freigesetzt wird. So ist die physiologische Absorption von intakten Proteinen abhängig von einer guten Integrität und Funktionalität der Enterozyten, dem Vorhandensein von IgA, einer effektiven Verdauung, der Qualität und Zusammensetzung des Futters und von dem Nicht-Vorliegen von Entzündungen (GUILFORD, 1996e). Auch eine intakte Schleimhautbarriere ist nicht vollkommen impermeabel für Makromoleküle. Kommt es zu einem Durchtritt von potentiellen Antigenen durch die Darmschleimhaut, löst dies eine Immunantwort aus. Dies geschieht ständig, doch es wird vom Organismus zwischen „harmlosen Antigenen“ und „pathogenen Antigenen“ unterschieden. Im Falle einer FA werden bestimmte, eigentlich harmlose Futterbestandteile, meist Proteine, nicht toleriert und es kommt zu spezifischen lokalen Immunreaktion mit Beteiligung von IgM, IgG oder IgE (SAMPSON, 1999).

Kleine, aber immunologisch relevante Mengen von Protein aus der Nahrung passieren auch physiologischer Weise die intakte Mukosa, werden von Antikörpern gebunden und erreichen das systemische Immunsystem. Dieses sorgt für den Abbau der gebildeten Antigen-Antikörperkomplexe durch das mononukleare Phagozytensystem in der Leber oder in mesenterialen Lymphknoten (GUILFORD, 1996c).

Eine gesteigerte Permeabilität mit vermehrtem Übertritt von Antigenen kann verschiedene Konsequenzen haben. Entweder es entsteht eine Toleranz oder eine Hypersensitivität gegenüber der absorbierten Proteine (VERLINDEN et al., 2006). Eine orale Toleranz stellt die spezifische Unterdrückung der zellulären und humoralen Immunantwort gegenüber Antigenen dar, welche vorher bereits über den oralen Weg dem Immunsystem präsentiert wurden (FARIA & WEINER, 2005). Obwohl die orale Toleranz gegenüber Nahrungsbestandteilen lebenswichtig ist, ist diese nicht angeboren, sondern muss sich erst entwickeln. Welpen entwickeln, sobald sie feste Nahrung zu sich nehmen eine orale Toleranz gegenüber der neuen Nahrung (VERLINDEN et al., 2006). ZEMAN und Mitarbeiter zeigten in einer Studie (2003), dass sich eine orale Toleranz gegenüber in Kuhmilch gelöstem Ovalbumin ausbildet, wenn es ab der neunten

Lebenswoche über 28 Tage verabreicht wird. Ohne eine orale Toleranz kommt es bei Antigenkontakt durch an Mastzellen gebundenes IgE zur Degranulation der Mastzellen. Dadurch werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, welche zu erhöhten Flüssigkeits-, Protein- und Blutverlusten durch die Kapillaren in das Darmlumen sowie einer vermehrten Schleimproduktion führen (CROWE & PERDUE, 1992). Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren führt zu einer Rekrutierung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie von Lymphozyten. Diese Zellen setzen wiederum selbst Entzündungsmediatoren frei und führen so zu einer chronischen Entzündung (SAMPSON, 2004).

Der spezifischen Eiweißverlustenteropathie (Protein losing enteropathy, PLE) des Soft Coated Wheaten Terrier beispielsweise liegt eine FA zu Grunde (VADEN et al., 2000c). Die allergischen Reaktionen führen in diesem Fall zu einer Enteritis, die so massiv sein kann, dass es zu einem Eiweißverlust kommt.

2.1.2. Prävalenz

Bei Menschen wird die Prävalenz von FRD auf 1 % (pro cent) bis 10,8 % geschätzt (CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Die genaue Prävalenz von FRD beim Hund ist unbekannt (GASCHEN & MERCHANT, 2011) und wird wahrscheinlich unterschätzt, da es schwierig ist, eine definitive Diagnose zu stellen (VERLINDEN et al., 2006). Die Prävalenz von FA bei Hunden liegt je nach Autor und Studienaufbau zwischen 1 % und 35 % (BECKER, 2009). Die meisten Autoren stimmen überein, dass eine FA selten Ursache von FRD ist (MULLER et al., 1989). So ist eine FA für 1 % aller Hauterkrankungen (VERLINDEN et al., 2006) und für 10 % aller allergischen Hauterkrankungen verantwortlich (MULLER et al., 1989).

70 – 80 % der Hunde mit einer FA zeigen dermatologische Symptome (BALLAUF, 1993; VERLINDEN et al., 2006). Gastrointestinale Symptome, wie Durchfall und Erbrechen, werden bei 10 – 31 % der Futtermittelallergiker beobachtet (CHESNEY, 2002; ALLENSPACH et al., 2007; PICCO et al., 2008). Die Häufigkeit eines gleichzeitigen Auftretens von gastrointestinalen und dermatologischen Symptomen liegt je nach Autor zwischen 0 % (HARVEY, 1993) und 65 % (PATERSON, 1995; BECKER, 2009). Mit Ausnahme des Soft Coated Wheaten Terriers mit PLE und des Irischen Setters mit Glutenunverträglichkeit (VADEN et al., 2000c) konnte keine Rasse-,

Geschlechts- und Altersprädisposition erkannt werden (BALLAUF, 1993; VADEN et al., 2000c; BECKER, 2009). Einige Studien zeigten, dass die ersten Symptome beim Hund meist erstmals im Alter von unter einem Jahr auftreten (VERLINDEN et al., 2006; ALLENSPACH et al., 2007; BECKER, 2009).

2.1.3. **Klinische Symptome**

Bis zu 98 % der Hunde mit FA zeigen Pruritus als das häufigste Symptom (THODAY, 1980; KENNIS, 2006; PIBOT, 2007). Chronisches Erbrechen und/oder chronischer Durchfall, Flatulenz, wechselnde Kotkonsistenz und erhöhte Kotabsatzfrequenz zeigten je nach Studie 10 - 20 % (CHESNEY, 2002; DAY, 2005), 21 % (ALLENSPACH et al., 2007) oder 31 % der Hunde (PICCO et al., 2008).

71 % der Hunde, die auf eine Futtermittelumstellung ansprechen, zeigen ausschließlich Dickdarmdurchfall, 5 % ausschließlich Dünndarmdurchfall und 24 % zeigen eine gemischte Form aus Dün- und Dickdarmdurchfall. Der Schweregrad der Symptome ist nach dem klinischen Index (Canine inflammatory bowel disease activity index (CIBDAI)) in 30 % mild, in 52 % moderat und nur 8 % schwer (ALLENSPACH et al., 2007). Gastrointestinale Symptome müssen nicht immer im direkten Zusammenhang mit der Fütterung beobachtet werden. Allergische Reaktionen können sofort, aber auch erst einige (drei Tage) (GUILFORD et al., 2001) Tage nach Allergenaufnahme auftreten (ALLENSPACH & GASCHEN, 2003).

2.1.4. **Diagnose**

Futtermittelunverträglichkeitsreaktionen oder „adverse food reactions“ werden in zwei Gruppen gegliedert: nicht-immunologische Erkrankungen (Futtermittelintoleranzen, FI) und immunologische (Futtermittelallergie, FA) (VERLINDEN et al., 2006). Bei beiden Erkrankungen kommt es durch Ingestion eines eigentlich harmlosen Agens zu gastrointestinalen Symptomen, wie Erbrechen und Durchfall (CIANFERONI & SPERGEL, 2009). Aufgrund der klinischen Symptome kann zwischen FA und FI nicht unterschieden werden, da sich beide Erkrankungen mit Erbrechen und/oder Durchfall präsentieren, daher wurde der Überbegriff FRD eingeführt (GUILFORD et al., 2001; ALLENSPACH, 2007). Die Diagnose FRD wird nach Ausschluss anderer Ursachen, wie Parasitenbefall, die chronische gastrointestinale Symptome hervorrufen können,

durch das Umstellen auf eine Eliminationsdiät gestellt und ist somit unmittelbar mit der Therapie verbunden (ALLENSPACH, 2007). Wird das symptomauslösende Agens durch eine Futtermittelumstellung vermieden, verbessert sich die klinische Symptomatik bei beiden Erkrankungsgruppen, sodass auch durch die Eliminationsdiät keine exakte Abgrenzung zwischen FA und FI möglich ist (GUILFORD et al., 2001; GASCHEN & MERCHANT, 2011).

Eine Versuchstherapie mit einer Ausschlussdiät stellt den „Goldstandard“ zur Diagnostik dar, jedoch gibt diese noch keine Information über das Allergie-auslösende Protein. Eine Eliminationsdiät sollte möglichst nur eine Protein- und Kohlenhydratquelle enthalten. Diesen Futterkomponenten sollte der Hund mindestens sechs Monate vorher sehr wenig (GUILFORD, 1996b), am besten aber noch nie ausgesetzt gewesen sein (ROUDEBUSH et al., 2000). Der Erfolg einer Eliminationsdiät ist maßgeblich von der Besitzercompliance und der Futterakzeptanz abhängig, da die Diät über längere Zeit ganz strikt gefüttert werden muss (STURGESS, 2005; SIMPSON, 2009). Über die Dauer eines Fütterungsversuches mit einer Eliminationsdiät bei dermatologischen Symptomen gibt es keine klare Richtlinie. Je nach Autor und Studie sollte die Diät zwischen drei und zehn Wochen gefüttert werden (ROSSER, 1993; PATERSON, 1995; HILL, 1999; KENNIS, 2006). Patienten mit gastrointestinalen Symptomen scheinen bei Vorliegen einer FA schneller auf eine Eliminationsdiät anzusprechen als Patienten mit dermatologischen Symptomen. Ein Ansprechen ist in der Regel bereits nach zwei bis vier Wochen (ROUDEBUSH et al., 2000) zu sehen. FRD wird anhand von Symptomfreiheit während der gesamten Zeit der Fütterung einer Eliminationsdiät, Wiederauftreten der Symptome bei der Provokation mit dem ursprünglichen Futter (KUNKLE & HORNER, 1992) und erneuter Symptomfreiheit bei Wiederbeginn der Eliminationsdiät diagnostiziert (VERLINDEN et al., 2006). Die klinischen Symptome treten nach einer erneuten Provokation in der Regel nach wenigen Tagen (drei Tage) auf (GUILFORD et al., 2001). Die Diagnosestellung einer FA wird generell dadurch erschwert, dass Versuchstherapien mit Eliminationsdiäten von Tierbesitzern nicht konsequent durchgeführt werden. In der Studie von CHESNEY (2002) lag die Abbruchrate eines Fütterungsversuches bei 32 %, in der Studie von KUNKLE & HORNER (1992) bei 37 %. Zudem wird eine sogenannte „Rechallenge“ jedoch von den Besitzern häufig nicht durchgeführt, wenn sich die Symptome erst einmal

verbessert haben (ROUDEBUSH et al., 2000; STURGEISS, 2005).

Anhand der klinischen Untersuchung und Routine-Laboruntersuchungen ist es nicht möglich, Hunde mit FRD von Hunden mit anderen Ursachen für ihre chronischen gastrointestinalen Symptome zu unterscheiden (GASCHEN & MERCHANT, 2011). Eine ultrasonographische Untersuchung des Abdomens ist sinnvoll bei Patienten mit CE, um Darmwandveränderungen darzustellen. Allerdings können anhand des Abdomenultraschalls die Ursachen der verschiedenen CE nicht voneinander unterschieden werden (GASCHEN & MERCHANT, 2011). Bei allergischen Soft Coated Wheaten Terriern konnten allerdings postprandial in der Doppler-Ultraschalluntersuchung nach Provokation mit dem Allergen im Vergleich zu einer hypoallergenen Diät, eine bis zu 90 Minuten verlängerte Vasodilatation der cranialen Mesenterialarterie und der *Arteria cöliaca* beobachtet werden (KIRCHER et al., 2004). Diese Technik eignet sich zur Zeit jedoch noch nicht verlässlich zur Unterscheidung allergischer und nicht-allergischer Hunde (HOBBS et al., 2009). Auch endoskopische und histologische Untersuchungen machen es nicht möglich, Patienten mit einer FRD zu identifizieren (ALLENSPACH et al., 2007; SCHREINER et al., 2008). Zudem konnten bei Futtermittelallergikern vor und nach erfolgreicher Behandlung keine Unterschiede hinsichtlich der histologischen Entzündungsparameter (Entzündungstyp und –schweregrad) festgestellt werden (ALLENSPACH et al., 2007; SCHREINER et al., 2008).

Antikörper-Tests, wie das Testen auf allergen-spezifisches IgE, haben bei der Diagnose von FRD keinen diagnostischen Wert und werden momentan nicht empfohlen (MUELLER & TSOHALIS, 1998), da die spezifischen Allergenagentien sowie die Testmethode noch nicht ausreichend standardisiert sind (DAY, 2005). So erreichten die Antikörper-Tests in Studien eine Sensitivität von 0 % (MUELLER & TSOHALIS, 1998) bis 14 % (JEFFERS et al., 1991), eine Spezifität von 87 % (JEFFERS et al., 1991) bis 98 % (MUELLER & TSOHALIS, 1998), einen positiv prädiktiven Wert von 0 % (MUELLER & TSOHALIS, 1998) bis 40 % (JEFFERS et al., 1991) und einen negativen prädiktiven Wert von 61 % (JEFFERS et al., 1991) bis 75 % (MUELLER & TSOHALIS, 1998). In einer Studie mit acht allergischen Hunden konnten bei keinem Hund allergenspezifische Antikörper nachgewiesen werden. Bei zwei von fünf Hunden mit anderen Hauterkrankungen ergaben die Tests schwach positive

Ergebnisse (MUELLER & TSOHALIS, 1998).

In einer Studie konnten bei Hunden mit FRD bei 62 % der Patienten perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies (pANCAs) detektiert werden (LUCKSCHANDER et al., 2006). Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass eine erhöhte Anzahl (62 %) Hunde mit FRD erhöhte Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA) aufwiesen, verglichen mit Hunden, die Steroide im Rahmen ihrer Therapie der CE benötigten (LUCKSCHANDER et al., 2006). Die Prävalenz von pANCA bei Soft Coated Wheaton Terriern mit FRD ist ebenfalls hoch. So kann die pANCA-Bestimmung bei dieser Rasse zur Früherkennung dieser Erkrankung beitragen (ALLENSPACH et al., 2008). Außerdem konnte durch die Bestimmung der pANCAs, bei Soft Coated Wheaton Terriern eine Eiweißverlustenteropathie ein bis zwei Jahre im Voraus mit einer Sensitivität von 95 % und Spezifität von 80 % hervor gesagt werden (ALLENSPACH et al., 2008).

2.1.5. Therapie

Bei chronischen gastrointestinalen Symptomen sind Versuchstherapien zur Diagnosestellung notwendig (GUILFORD, 1994). Therapie der Wahl ist eine Eliminationsdiät (LEISTRA et al., 2001). Selbstgekochte Diäten werden häufig als initiale Diät für Hunde und Katzen mit vermutetem FRD empfohlen (MULLER et al., 1989; HILL, 1999). Vorteil der selbstgekochten Diäten ist, dass der Besitzer aktiv in die Therapie einbezogen ist. Zudem enthalten selbstgekochte Diäten keine zusätzlichen Nahrungsbestandteile, wie z. B. Konservierungsmittel, welche ebenfalls FRD auslösen können. Nachteil ist, dass die Zubereitung dieser Diäten auf Dauer sehr zeitaufwendig und teuer ist (HILL, 1999). Außerdem sind hausgemachte Diäten bei Hunden in 89 % und bei Katzen in 92 % nicht optimal zusammengesetzt. Deswegen werden für die Langzeittherapie eher kommerzielle Diäten empfohlen (ROUDEBUSH & COWELL, 1992). Bei Vorliegen einer signifikanten Entzündung im Darm sollte zur Diagnosestellung nicht die hypoallergene Diät gefüttert werden, die als Langzeittherapie geplant ist. Denn in aktiven Krankheitsphasen mit gestörter Darmbarriere ist es nicht unwahrscheinlich, dass sich eine Hypersensitivität gegen neue Futterkomponenten entwickelt (SCOTT et al., 2002). Die eigentliche Diät sollte erst eingesetzt werden, wenn die Entzündung kontrolliert ist (STURGESS, 2005). Bei Vorliegen von FRD bessern sich die gastrointestinalen Symptome meist in den ersten zwei

Wochen (GASCHEN & MERCHANT, 2011). Bei unzureichender Besitzercompliance oder, wenn multiple Allergien gegen Futtermittel ein Zusammenstellen einer passenden Diät erschweren, können Glukokortikosteroide eingesetzt werden, um die Symptome zu lindern. Wird für solche Patienten eine passende Diät gefunden, sind die Glukokortikosteroide nicht mehr nötig. Antihistaminika können im Falle von Urtikaria hilfreich sein, bei anderen Symptomen, wie gastrointestinalen Symptomen bringen sie keine Besserung (HALLIWELL, 1992).

2.1.6. **Prognose**

Die Prognose von FRD ist sehr gut, wenn das verursachende Allergen identifiziert und bei der Fütterung vermieden werden kann. Die Art und Weise, wie strikt die Diät gefüttert wird, beeinflusst die Prognose. Deswegen ist eine gründliche Instruktion der Besitzer von großer Wichtigkeit (MULLER et al., 1989). So haben Studien gezeigt, dass durch ausführliche aufklärende Besitzergespräche die Erfolgsrate einer Versuchstherapie verdoppelt werden kann (von 27 % auf 52 %) (CHESNEY, 2002). Kann bei Hunden die Aufnahme von Fremdmaterial, z. B. beim Spaziergehen, nicht ausgeschlossen werden, so ist die Prognose dementsprechend schlechter (GASCHEN & MERCHANT, 2011). Über die Heilungs- und Rezidivrate gibt es bislang keine Studien.

2.2. **Antibiotikaresponsiver Durchfall**

Chronischer Durchfall, für den keine Ursache identifiziert werden kann, welcher auf eine Futtermittelumstellung nicht, aber komplett auf antibiotische Therapie anspricht und nach Absetzen der Antibiose wieder einsetzt, wird in der neueren Literatur als antibiotikaresponsiver Durchfall (ARD) bezeichnet (HALL & SIMPSON, 2000). In der Vergangenheit wurde für diese Symptomatik der Begriff „idiopathische bakterielle Überwucherung des Dünndarms“ oder englisch „idiopathic small intestinal bacterial overgrowth“ (idiopathischer SIBO) verwendet (SIMPSON, 1982; BATT et al., 1983; JOHNSTON, 1999). Diese ältere Bezeichnung impliziert, dass die Pathogenese auf einer abnormal hohen Anzahl an Bakterien im Dünndarm beruht. Da die obere Normalgrenze der Bakterienzahl im Dünndarm von Hunden nicht klar definiert ist, asymptotische Hunde sehr hohe Bakterienzahlen im Dünndarm aufweisen können und die Bakterienzahl sehr stark zwischen verschiedenen Individuen und von Tag zu Tag

variiert (bis zu \geq (größer gleich) 10^8 CFU/ml (Colony forming units pro Milliliter) (DAVENPORT et al., 1994; SUCHODOLSKI et al., 2005), ist unklar, ob es beim Hund überhaupt eine echte primäre idiopathische SIBO gibt (HALL & SIMPSON, 2000). Eine sekundäre bakterielle Überwucherung kann jedoch in Folge verschiedener Grunderkrankungen, die Einfluss auf Mechanismen der Bakterienreduktion im Dünndarm haben (z. B. exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI), partielle Obstruktion des Darmes) entstehen (WILLIAMS et al., 1987). Da die Bedeutung einer bakteriellen Überwucherung unklar ist, sollte der Begriff ARD für alle idiopathischen antibiotikaresponsiven Erkrankungen verwendet werden. Der Begriff sekundäre SIBO sollte nur verwendet werden, wenn eine bekannte Grunderkrankung, die mit einer bakteriellen Überwucherung einhergeht, nachgewiesen werden kann (HALL, 2011).

2.2.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des ARD in der Veterinärmedizin ist noch nicht bekannt (GERMAN et al., 2003a). Vor einigen Jahren noch vermutete man, dass das Ansprechen von chronischen Durchfallpatienten aufgrund einer Reduktion einer absolut erhöhten Bakterienzahl (bakterielle Überwucherung) im Dünndarm bedingt sei. Der obere Grenzwert der Bakterienzahl im Duodenalsaft von $\geq 10^5$ CFU/ml wurde aus der Humanmedizin für die Hunde übernommen (BATT et al., 1983). Es konnte jedoch in mehreren Studien gezeigt werden, dass gesunde Hunde weitaus höhere Bakterienzahlen ($\geq 10^8$ CFU/ml) im Darm aufweisen und den oberen Grenzwert aus der Humanmedizin bei weitem überschreiten (SMITH, 1965; BENNO et al., 1992; DAVENPORT et al., 1994). Weiter konnte gezeigt werden, dass sich die klinischen Symptome nach antibiotischer Therapie verbesserten, obwohl sich die Anzahl der Bakterien im Duodenalsaft nicht signifikant verminderte (BATT et al., 1988; GERMAN et al., 2003b).

GERMAN (2003) diskutiert, dass klinische Symptome vielmehr durch qualitative als durch quantitative Veränderungen der Bakterienflora hervorgerufen werden könnten. Einerseits könnte das Vorhandensein eines okkulten Pathogenes zu gastrointestinalen Symptomen führen, andererseits könnte es sein, dass bei Darmerkrankungen eine Dysbiose vorliegt, die durch Antibiotikagabe korrigiert wird. Als weiterer Pathomechanismus wird ein gestörtes Immunsystem, welches mit der physiologischen Bakterienflora nicht umgehen kann, diskutiert (HALL, 2011). Die meisten der eingesetzten Antibiotika, wie Tylosin und Metronidazol

haben zudem auch eine immunmodulatorische Wirkung (AMIN et al., 1996; ATTUR et al., 1999; PATEL et al., 1999). Durch die immunmodulatorische Beeinflussung des Immunsystems könnte es zur Verbesserung der klinischen Symptome kommen (GERMAN et al., 2003b).

Der Deutsche Schäferhund (DSH) scheint für ARD prädisponiert zu sein (BATT et al., 1983; JOHNSTON, 1999). Der Grund für diese Rasseprädisposition ist noch nicht genau bekannt. Da jedoch eine verminderte IgA-Produktion in der duodenalen Mukosa beim DSH nachgewiesen wurde, gilt dies als mögliche Ursache (GERMAN et al., 2000a). Für den lokalen IgA-Mangel wird ein Defekt in der Produktion, beim Freisetzen des IgA aus der Plasmazelle und ein Defekt beim Transport des IgA durch das Epithel diskutiert (HALL, 2011). Neben diesen lokalen Störungen des Immunsystems konnte eine verstärkte Expression bestimmter Zytokine und eine erhöhte Anzahl an CD4⁺- (Cluster of Differentiation) Zellen, die eine Dysregulation der lokalen Immunabwehr in der Darmschleimhaut und einen Verlust der Toleranz gegen die endogene Bakterienantigene vermuten lassen, bei dieser Rasse festgestellt werden (GERMAN et al., 2001). Dass diese Patienten auf Antibiose ansprechen, obwohl die Bakterienzahl nicht signifikant reduziert wird, spricht für die These, dass die immunmodulatorische Wirkung der eingesetzten Antibiotika (z. B. Oxitetracyklin, Metronidazol, Tylosin) für den Therapieerfolg mit verantwortlich sein könnten (AMIN et al., 1996; ATTUR et al., 1999; PATEL et al., 1999; HALL, 2011). Vor einigen Jahren wurde die histiozytäre ulzerative Kolitis des Boxers in Anlehnung an die charakteristischen histologischen Veränderungen beim Menschen als rassespezifische Erkrankungen des IBD-Komplexes beschrieben (GERMAN et al., 2000b; STOKES et al., 2001; LEIB, 2008). Durch bakteriologische und immunhistologische Untersuchungen und aufgrund der Heilung mittels Gyrasehemmer konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine Infektion mit pathogenen *Escherichia (E.) coli* bei empfänglichen Rassen, wie Boxer und französischen Bulldoggen, handelt (MANSFIELD et al., 2009).

2.2.2. Klinische Symptome

Chronischer Durchfall und Gewichtsverlust sind typisch für ARD (WILLARD et al., 1994; HALL & SIMPSON, 2000). Mögliche Mechanismen, die zu den Symptomen bei Patienten mit ARD führen könnten sind ein Wettbewerb der

Bakterien um Nährstoffe, wodurch es zu einer Dysbiose im GIT kommt. Durch eine Schädigung von Bürstensaumenzymen werden die Verdauungsprozesse beeinflusst. Manche Bakterien sind in der Lage Gallensäuren, die die Fettabsorption beeinflussen zu dekonjugieren oder Fettsäuren zu hydroxylieren. Die dekonjugierten Gallensäuren und hydroxylierten Fettsäuren stimulieren die Schleimsekretion im Kolon (HALL, 2011). Auch ohne ein Vorliegen mikroskopischer Veränderungen der Dünndarmmukosa konnte eine veränderte Expression der Bürstensaumenzyme dargestellt werden, welche sich nach erfolgreicher antibiotischer Therapie normalisierte (HALL, 2011). Dies spricht dafür, dass Mukosaschäden, hervorgerufen durch spezifische Bakterien, zum Durchfall bei ARD beitragen können (GERMAN et al., 2003a; HALL, 2011).

2.2.3. **Diagnose**

Chronischer Durchfall, für den keine Ursache identifiziert werden kann, welcher auf eine Futtermittelumstellung nicht, aber komplett auf antibiotische Therapie anspricht, nach Absetzen der Antibiose wieder einsetzt sowie bei Wiederbeginn der Antibiose wiederholt anspricht, wird in der neueren Literatur als antibiotikaresponsiver Durchfall (ARD) bezeichnet (HALL & SIMPSON, 2000; HALL, 2011). Um eine Diagnose stellen zu können müssen vorerst Primärursachen für eine bakterielle Überwucherung ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss einer EPI sollte ein normales TLI (Trypsin-like Immunoreactivity) vorliegen (WILLIAMS et al., 1987). Um eine IBD oder ein gastrointestinales Lymphom (GI-LYM) auszuschließen, sollten eine histologische Untersuchung von Darmbiopsien vorgenommen werden.

In der Humanmedizin galt die Kultivierung von Bakterien aus Duodenalsaft als Goldstandard, um idiopathischen SIBO zu diagnostizieren (MARKS, 2003; BURES et al., 2010). KHOSHINI und Mitarbeiter (2008) verglichen 71 Studien aus der Humanmedizin, die sich mit verschiedenen Tests von idiopathischer SIBO beschäftigten. Die Studie lieferte das Ergebnis, dass es zurzeit auch in der Humanmedizin kein validierten Test oder Goldstandard für die Diagnose von idiopathischer SIBO gibt. So ist auch in der Humanmedizin eine antibiotische Versuchstherapie unabdingbar, um die Diagnose idiopathische SIBO zu stellen (KHOSHINI et al., 2008).

Früher wurde die Diagnose SIBO durch die Bestimmung der Bakterienzahl im

Duodenalsaft gestellt. Beim Menschen liegt der obere Grenzwert bei $\geq 10^5$ CFU/ml Duodenalsaft (BURES et al., 2010). Der Grenzwert bei Hunden ist noch nicht genau definiert. In den meisten Studien wird der selbe Grenzwert von 10^5 CFU/ml angegeben (MARKS, 2003). Allerdings wurden bei gesunden Hunden bis zu 10^8 CFU/ml gefunden (DAVENPORT et al., 1994). Deshalb erscheint in der Veterinärmedizin eine hohe Bakterienzahl nur in Kombination mit einer Krankheit, die eine bakterielle Überwucherung begünstigt (z. B. EPI, obstruktive Erkrankungen) (WILLIAMS et al., 1987), als diagnostisch für eine SIBO (HALL, 2011).

Um eine SIBO beim Hund zu diagnostizieren, ohne die Bakterienanzahl im Duodenalsaft zu bestimmen wurden einige indirekte Test entwickelt. Da diese Test allerdings auf einer tatsächlich vorliegenden bakteriellen Überwucherung (SIBO) basieren, sind sie nur nützlich, wenn wirklich eine bakterielle Überwucherung vorliegt, von der nicht klar ist, ob es sie beim Hund idiopathisch wirklich gibt (HALL & SIMPSON, 2000). Wenn es diese nicht gibt, also ein ARD ohne bakterielle Überwucherung vorliegt, sind diese Tests überflüssig (HALL, 2011). Indirekte Tests zur Diagnose einer SIBO stellen biochemische Marker aus dem Serum (Cobalamin, Folsäure, unkonjugierte Gallensäuren) und die Hydrogenanalyse in der Atemluft dar. Die biochemischen Marker aus dem Serum wurden von GERMAN und Mitarbeitern (2003) in einer Studie verglichen. Da manche Bakterien Folsäure bilden oder Cobalamin binden können und somit dessen Absorption verhindern (CAMILO et al., 1996), müsste bei Patienten mit SIBO ein Anstieg von Folsäure und ein Abfall von Cobalamin im Serum zu messen sein (BATT & MORGAN, 1982; BATT, 1990). Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Bakterienanzahl und den Konzentrationen an Folsäure und Cobalamin festgestellt werden (DAVENPORT et al., 1994; GERMAN et al., 2003a). Allerdings wurde eine niedrige Konzentration von Cobalamin bei Hunden mit chronischer Enteropathie als Risikofaktor für eine schlechtere Prognose und ein schlechteres Ansprechen auf die sonstige Therapie identifiziert (ALLENSPACH et al., 2007).

Malabsorption von Fett ist ein häufiges Symptom bei einer SIBO. Bakterien können Gallensäuren im Darm dekonjugieren. Diese unkonjugierten Formen stehen nicht mehr für die Fettabsorption zur Verfügung (GERMAN et al., 2003b). Somit müsste es bei Vorliegen von zu vielen Bakterien zur Fettmalabsorption und

zu einem Anstieg der in den Blutstrom wieder aufgenommenen unkonjugierten Gallensäuren kommen (MARKS, 2003). In einer Studie konnte eine Korrelation zwischen Bakterienanzahl im Darm und unkonjugierten Gallensäuren im Blut festgestellt werden (MELGAREJO et al., 2000). In späteren Studien wurde jedoch gezeigt, dass die Messung der unkonjugierten Gallensäuren nicht mit der Bakterienzahl korrelierte und somit keine gute Aussagekraft zur Diagnosestellung von SIBO besitzt (GERMAN et al., 2003b). Andere in der Humanmedizin angewendete Tests, wie das Messen von Ausscheidungsprodukten von Bakterien im Urin oder in der Atemluft, sind für die Tiermedizin nicht praktikabel (HALL & SIMPSON, 2000).

2.2.4. Therapie

Zur Behandlung des ARD werden meist Breitspektrumantibiotika eingesetzt (GASBARRINI et al., 2007). Studien wurden mit folgenden Antibiotika durchgeführt: Oxitetrazyklin (BATT et al., 1988; GERMAN et al., 2003b), Tylosin (WESTERMARCK et al., 2005a), Metronidazol und Trimethoprim-Sulfonamid (WESTERMARCK et al., 2005b). BATT und Mitarbeiter (1988) behandelten acht Deutsche Schäferhunde mit SIBO über 28 Tage mit Oxitetrazyklin. Bei allen Hunden besserte sich die Durchfallsymptomatik und bei vier von sieben Hunden mit schlechtem Ernährungszustand konnte eine Gewichtszunahme beobachtet werden. GERMAN und Mitarbeiter (2003b) behandelten neun Hunde mit SIBO ebenfalls mit Oxitetrazyklin über vier Wochen. Klinisch sprachen alle Hunde auf die Therapie an. Die Bakterienzahl im Duodenalsaft vor und nach Therapie wies allerdings keinen signifikanten Unterschied auf. In beiden Studien wurde die Diagnose durch Bestimmung der Bakterienzahl im Duodenalsaft gestellt. WESTERMARCK und Mitarbeiter (2005a) behandelten 14 Hunde mit chronischem Durchfall mit Tylosin über sechs Monate. Bei allen Hunden besserte sich der Durchfall schon bereits nach drei Tagen. In einer Studie an sieben Beageln mit chronischem Durchfall konnte mit Tylosin ein besserer Therapieerfolg, als mit den Antibiotika Metronidazol, Trimethoprim-Sulfonamid und Doxzyclin erzielt werden (WESTERMARCK et al., 2005b).

Zur Behandlung von ARD ist eine dauerhafte antibiotische Behandlung notwendig. Bei ungenügendem Ansprechen auf ein bestimmtes Antibiotikum innerhalb der ersten zwei Wochen sollte ein Therapieversuch mit einem anderen

Antibiotikum durchgeführt werden. Je nach Schweregrad der klinischen Symptome können so mehrere Antibiotika nacheinander verabreicht werden bis ein wirksames gefunden werden kann. Bei einigen Patienten kommt es erst Monate nach Absetzen der Antibiose zum Wiederauftreten der Durchfallsymptomatik. Bei diesen Hunden macht an Stelle einer Dauertherapie eine intermittierende antibiotische Behandlung mehr Sinn, da so vermutlich weniger Resistenzen auftreten. Trotz gradueller Reduktion der Behandlungsfrequenz können Patienten klinisch stabil bleiben. Dieses Phänomen spricht eher für die immunmodulatorische Wirkung des Antibiotikums, als für die Reduktion der Bakterienzahl oder Bekämpfung eines spezifisch pathogenen Keims (HALL, 2011).

2.2.5. **Prognose**

Eine Heilung von ARD ist nicht möglich, jedoch werden die Symptome unter antibakterieller Therapie kontrolliert (BATT et al., 1988; GERMAN et al., 2003b; WESTERMARCK et al., 2005b; WESTERMARCK et al., 2005a; HALL, 2011). Trotz gutem Ansprechen auf eine initiale Antibiotikatherapie, bedarf es einer Langzeittherapie, denn nach Absetzen der Antibiotika kommt es in der Regel zum erneuten Auftreten der klinischen Symptome (HALL & SIMPSON, 2000; GERMAN et al., 2003b). Bei Junghunden wurde beschrieben, dass mit dem Erwachsenwerden auch nach Absetzen der Antibiose das Wiederauftreten der gastrointestinalen Symptome ausblieb. Als Gründe hierfür werden eine verminderte Kalorienaufnahme oder eine Ausreifung des Immunsystems diskutiert. Um eine unnötige Langzeitantibiose und somit die Gefahr einer Resistenzbildung zu vermeiden, sollte bei allen Patienten, insbesondere bei Junghunden, versucht werden eine antibiotische Behandlung abzusetzen, wenn die Hunde ausgewachsen sind (HALL, 2011). Informationen über Langzeitüberlebensraten von Patienten mit ARD, gibt es derzeit keine.

2.3. **Steroidresponsiver Durchfall**

Steroidresponsiver Durchfall (SRD) spricht weder auf Futtermittelumstellung, noch auf antibiotische Therapie vollständig an. Die Symptome werden erst durch die Gabe von Glukokortikosteroiden kontrolliert. Für diese Symptomatik wurde in der Vergangenheit oftmals der Begriff „Inflammatory bowel disease“ (IBD) verwendet. Der Begriff „chronisch entzündliche idiopathische Enteropathie“

(IBD) steht für eine idiopathische Entzündung, die in jedem Abschnitt des Magendarmtraktes vorliegen kann und mit persistierenden oder intermittierenden gastrointestinalen Symptomen und histologischen Anzeichen von Entzündung assoziiert ist (JERGENS et al., 1992; GUILFORD, 1996a; ALLENSPACH & GASCHEN, 2003; HALL & GERMAN, 2008). Die histologische Untersuchung von Magen-Darm-Biopsien ist für die Diagnosestellung IBD und die Einteilung der verschiedenen Subtypen der Infiltration der Mukosa unabdingbar (RYCHLIK et al., 2007). Da die einheitliche Interpretation der histologischen Schnitte eine Schwierigkeit darstellt (WILLARD et al., 2002; CAVE, 2003; SCHREINER et al., 2008), wird derzeit an einer Standardisierung der Probenentnahme, Verarbeitung und histologischen Beurteilung gearbeitet (DAY et al., 2008). Da ohne eine histologische Untersuchung von Biopsien die Diagnose IBD nicht zu stellen ist, wird daher der Begriff SRD für steroidresponsive Durchfälle verwendet.

Die verschiedenen Formen der IBD werden anhand des vorherrschenden Typs der Entzündungszellen und nach der betroffenen Region des Magendarmtraktes eingeteilt (GUILFORD, 1996a). Lymphoplasmazelluläre, eosinophile, neutrophile und granulomatöse Entzündungstypen stellen unterschiedliche IBD-Formen beim Hund dar. Es gibt Mischformen dieser Entzündungstypen (JACOBS et al., 1990; ROTH et al., 1990; JERGENS et al., 1992). Bei circa 50 % aller IBD Patienten bei Hunden liegt eine lymphoplasmazelluläre Enteritis (LPE) vor, die somit die häufigste Form darstellt (WILLARD et al., 1985; RUTGERS et al., 1988; JERGENS et al., 1992; CRAVEN et al., 2004; HALL & GERMAN, 2008). Histologisch sind vor allem Infiltrationen der *Tunica mucosa* und *Tunica submucosa* und teilweise auch der *Tunica muscularis* mit Lymphozyten und Plasmazellen zu finden.

Die eosinophile (Gastro-) Enteritis (EGE) ist die am zweit häufigsten (7,5 %) beschriebene Form der idiopathischen IBD (WILCOCK, 1992). Auch bei Hypersensitivitätsreaktionen gegen Futtermittelallergene oder Parasiten kann eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten in der Darmschleimhaut zu finden sein, im Gegensatz zu einer sekundären Entzündungsreaktion auf bekannte Antigene, lässt sich jedoch die idiopathische Form der EGE nicht durch die Verabreichung von Antiparasitika oder einer Eliminationsdiät kurieren (GUILFORD, 1996a). EGE unbekannter Ursachen werden somit dem

Formenkreis der IBD zugeordnet (GUILFORD, 1996a).

Es können alle Abschnitte des GIT betroffen sein, am häufigsten findet man die Läsionen im Dünndarm (DIBARTOLA et al., 1982; WILLARD et al., 1985; SHERDING, 1989; JERGENS et al., 1992; GERMAN et al., 2003a; CRAVEN et al., 2004).

In der Humanmedizin sind idiopathische Darmentzündungen, wie *Morbus Crohn* (MC) oder *Colitis ulcerosa* (CU), durch das Vorliegen von granulomatösen Entzündungsreaktionen gekennzeichnet (XAVIER & PODOLSKY, 2007; OSTANIN et al., 2009). Vor einigen Jahren wurde die histiozytäre ulcerative Kolitis des Boxers in Anlehnung an die charakteristischen histologischen Veränderungen beim Menschen als rassespezifische Erkrankungen des IBD-Komplexes beschrieben (GERMAN et al., 2000b; STOKES et al., 2001; LEIB, 2008). Durch bakteriologische und immunhistologische Untersuchungen und aufgrund der Heilung mittels Gyrasehemmer konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine Infektion mit pathogenen *Escherichia* (*E.*) *coli* bei empfänglichen Rassen, wie Boxer und französischen Bulldoggen, handelt (MANSFIELD et al., 2009). Daher ist diese Erkrankung eher dem ARD-Komplex zuzuordnen. Die immunproliferative Enteropathie des Basenjis (MACLACHLAN et al., 1988) und des Lundehundes werden zu den rassespezifischen Erkrankungen des IBD-Komplexes gezählt. Ebenfalls wird die PLE des Soft Coated Wheaten Terriers zu dem SRD-Komplex gezählt, wenn diese nicht vollständig auf eine Futtermittelumstellung anspricht (LITTMAN et al., 2000; VADEN et al., 2000c; VADEN et al., 2000b; MELVILLE-WALKER et al., 2004).

2.3.1. Ätiologie und Pathogenese

Es gibt keine bekannte Ursache für SRD; vermutlich handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Das intestinale Immunsystem steht in ständigem Kontakt zu einer Vielzahl an Antigenen. Diese können aus der Nahrung und aus der endogenen Mikroflora stammen. Das funktionierende intestinale Immunsystem muss harmlose Antigene (wie z. B. aus der Nahrung und die endogene Mikroflora) tolerieren, aber vor Pathogenen schützen. Stimmt dieses Gleichgewicht nicht, kann dies zu einer chronischen Entzündung im Magendarmtrakt führen (PACKKEY & SARTOR, 2008). In der Literatur werden drei mögliche Ätiologien für das Entstehen eines solchen Ungleichgewichtes

diskutiert (GERMAN et al., 2003a). In der Studie von HERMISTON und GORDON (1995) wurde die Bedeutung einer intakten Schleimhautbarriere an Mäusen demonstriert. Diese Mäuse hatten durch Genmanipulation einen Mangel an E-Cadherin, ein Molekül, welches für die Epithelstabilität wichtig ist. In Darmabschnitten, in denen dieses Molekül fehlte, entwickelte sich eine fokale Entzündung. Studien an immunologisch veränderten Labortieren, lassen vermuten, dass ein inadäquat funktionierendes Immunsystem zu einer chronischen Entzündung im Darm führen kann (ELSON, 1999). Weitere Untersuchungen an Mäusen, bei denen Gene manipuliert wurden, die immunologisch aktive Moleküle wie Zytokine codieren, haben gezeigt, dass auch lokale Dysfunktionen des Schleimhautimmunsystems zu einer intestinalen Entzündung führen können (KUHN et al., 1993; WATANABE et al., 1998; ELSON, 1999). Die endogene Mikroflora scheint eine sehr wichtige Rolle zu spielen. Die Hypothese, dass eine fehlgesteuerte Immunantwort auf Komponenten der endogenen Mikroflora zu einer intestinalen Entzündung führen kann, bestätigen die Studien von DUCHMANN und Mitarbeitern (1996). Kommt es zu einer Abweichung der individuellen physiologischen Bakterienflora (Dysbiose), dann kann dies zu einer immunologischen Reaktion und intestinalen Entzündung führen. Eine Studie konnte zeigen, dass gesunde Menschen und Mäuse die eigene Mikroflora tolerieren, nicht aber die Mikroflora anderer Individuen (DUCHMANN et al., 1995; DUCHMANN et al., 1996).

2.3.2. Klinische Symptome

Die klinischen Symptome von Hunden mit SRD sind sehr variabel. Der Schweregrad differiert individuell sehr stark. Vorherrschende Symptome sind abhängig von der Lokalisation und dem Ausmaß der betroffenen Abschnitte des Magendarmtraktes (JERGENS et al., 1992). Die häufigsten klinischen Symptome sind Gewichtsverlust und persistierender oder immer wiederkehrender Durchfall mit oder ohne Erbrechen. SRD kann mit einem Proteinverlust einhergehen. Dieser kann in schweren Fällen bei Dokumentation einer Hypalbuminämie vermutet werden. Als Komplikationen kann es so zu Bildung von Aszites infolge eines Eiweißverlustes kommen. Andere Folgen der schweren Entzündung sind gastrointestinale Blutungen (KLEINSCHMIDT et al., 2007).

2.3.3. Diagnose

Die Diagnose SRD wird anhand dem Vorliegen von chronisch gastrointestinalen Symptome, dem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie, dem nicht-Ansprechen auf Futtermittelumstellung und Antibiotikagabe und dem Ausschluss aller bekannten Ursachen für gastrointestinale Entzündungen gestellt. Die Diagnose IBD kann nur histologisch gestellt werden.

Zur Zeit gibt es keine klinischen oder labordiagnostischen Marker, die sicher helfen können, frühzeitig zwischen den verschiedenen Ursachen für chronische gastrointestinale Symptome wie FRD, ARD, SRD und GI-LYM zu unterscheiden (CRAVEN et al., 2004). Um aufwendige Abklärung vermeiden zu können, wurde auch in der Veterinärmedizin nach verschiedenen nicht-invasiven indirekten Markern zur Diagnose und Einschätzung des Schweregrades des SRD gesucht (BERGHOF & STEINER, 2011).

In der Humanmedizin wurden pANCA bei Patienten mit IBD oder *CU* als Marker für das Vorliegen einer Enteritis und zur Abgrenzung einer *UC* von *MC* verwendet. Bei den Patienten mit *UC* konnten pANCAs in 60 – 80 % der Patienten gefunden werden, wohingegen 70 – 90 % der Patienten mit *MC* negativ waren (NAKAMURA & BARRY, 2001). Die pANCA wurden auch bei Hunden mit chronischen Enteropathien evaluiert. Es wurde eine Sensitivität von 23 – 51 %, und eine Spezifität von 83 – 95 % für die IBD beim Hund festgestellt. Dies macht deutlich, dass pANCA mit IBD assoziiert sind, sich aber aufgrund geringen Sensitivität nicht als Screeningtest für IBD eignen (ALLENSPACH et al., 2004; LUCKSCHANDER et al., 2006; MANCHO et al., 2010).

Die Darmpermeabilität kann durch die orale Verabreichung eines nicht zu metabolisierenden Stoffes, wie beispielsweise Laktulose und Ramnose, und die anschließende Messung dieses Stoffes im Urin oder Serum evaluiert werden. Die Messung der Darmpermeabilität durch die Bestimmung des Verhältnisses von Laktulose und Ramnose im Urin, nach oraler Verabreichung, ergab signifikant höhere Werte bei Hunden mit SRD (Median und SD, $1,68 \pm 1,17$) als bei gesunden Kontrollhunden (Median und SD, $0,75 \pm 0,38$, $p < (\text{kleiner}) 0,01$). Ebenso konnte eine schwache Korrelation (r (Spearman Korrelationskoeffizient) = 0,408, $p < 0,05$) zwischen den histologisch bewerteten Schädigung des Duodenums und dem Laktulose-Ramnose-Quotient im Urin festgestellt werden. Der Laktulose-Ramnose-Quotient bei Hunden mit einem erniedrigten

Serumalbuminspiegel ($< 2,5\text{g/dl}$ (Gramm pro Deziliter)) war signifikant höher ($p < 0,01$), als bei Hunden mit einem normalen ($> 2,5\text{ g/dl}$) Albuminspiegel (SUCHODOLSKI & STEINER, 2003; KOBAYASHI et al., 2007).

Bei Menschen mit IBD konnte in der Darmschleimhaut eine erhöhte Anzahl von Mastzellen, die in den entzündeten Darmsegmenten Histamin freisetzen, gefunden werden (FOX et al., 1993; SCHWAB et al., 1998; WINTERKAMP et al., 2002; HE, 2004). N-Methylhistamin ist ein stabiler Metabolit des Histamins und stellt einen Marker für die Degranulation der Mastzellen und somit der gastrointestinalen Entzündung dar. Bei Patienten mit MC ($p = 0,004$) und UC ($p = 0,020$) konnten signifikant erhöhte Konzentrationen des N-Methylhistamins im Urin nachgewiesen werden. Diese korrelierten mit dem endoskopischen Schweregrad der Entzündung ($r = 0,7$, $p < 0,0001$) und dem klinischen Schweregrad ($r = 0,57$, $p < 0,0001$) (WEIDENHILLER et al., 2000; WINTERKAMP et al., 2002; KIMPEL et al., 2007). Ein Test zur Bestimmung von N-Methylhistamin im Kot von Hunden wurde kürzlich entwickelt (RUAUX et al., 2009). Beim erkrankten norwegischen Lundehunden (BERGHOFF et al., 2008) sowie bei Soft Coated Wheaten Terriern mit PLE (VADEN et al., 2000a) konnten signifikant höhere Konzentrationen von N-Methylhistamin im Kot nachgewiesen werden, als bei gesunden Mischlingshunden.

Durch eine Entzündung im Darm, wie bei SRD, kann es zur Schädigung von Rezeptoren kommen, die für Aufnahme von Cobalamin und Folsäure notwendig sind. So kann es bei Patienten mit einer chronischen Entzündung im Gastrointestinaltrakt zu einem Mangel eines oder beider Vitamine kommen (SUCHODOLSKI & STEINER, 2003). Eine Hypocobalaminämie ist mit einer schlechteren Prognose bei IBD Patienten korreliert (ALLENSPACH et al., 2007).

Signifikant höhere Nitrit- und IgG-Konzentrationen konnten GUAWARNDANA und Mitarbeiter (1997) in der Spülflüssigkeit einer Kolonlavage bei Hunden mit IBD (Mittelwert $1,83\text{ nmol/ml}$ (nanomol pro Milliliter); 46 mg/dl (Milligramm pro Deziliter)) im Vergleich zu gesunden Kontrollhunden (Mittelwert $0,245\text{ nmol/ml}$; nicht messbar niedrige Konzentration) feststellen. Der Schweregrad der Darmschädigung korrelierte jedoch nicht mit der Erhöhung der Nitrit- und IgG-Konzentrationen.

Obwohl das C-reaktive Protein nicht spezifisch für entzündliche Prozesse im GIT

ist, konnten bei Hunden mit IBD signifikant höhere Werte gemessen werden als bei gesunden Hunden ($p = 0,020$). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die Werte des C-reaktiven Proteins nach erfolgreicher Behandlung der IBD signifikant absanken ($p < 0,001$). Die Messung des C-reaktiven Proteins stellt somit eher einen labordiagnostischen Test dar, um den Therapieerfolg zu bewerten, als ein Hilfsmittel zur Diagnosestellung (JERGENS et al., 2003).

Ein weiterer indirekter Marker für IBD stellt die Messung von Calprotectin (S100A8/A9) und S100A12 im Kot dar. Dies sind kalziumbindende Proteine, die vorrangig in den neutrophilen Granulozyten zu finden sind (KONIKOFF & DENSON, 2006; SIDLER et al., 2008). Bei Menschen mit IBD konnten im Kot höhere Werte dieser Proteine gemessen werden als bei gesunden Menschen (BUNN et al., 2001; KONIKOFF & DENSON, 2006; SIDLER et al., 2008). Obwohl die Entzündung beim Hund mit IBD meist (ca. 50 %) vom lymphoplasmazellulären und nicht vom neutrophilen Typ ist (WILLARD et al., 1985; RUTGERS et al., 1988; JERGENS et al., 1992; CRAVEN et al., 2004; HALL & GERMAN, 2008), werden Test zur Bestimmung von Calprotectin (S100A8/A9) und S100A12 bei Hunden entwickelt, validiert und ihre klinischer Nutzen evaluiert (HEILMANN et al., 2008; HEILMANN et al., 2010a; HEILMANN et al., 2010b). HEILMANN und Mitarbeiter (2010) kommen zu dem Schluss, dass der Radioimmunoassay ein sensibler, reproduzierbarer Test ist, um Calprotectin im Serum und im Kot von Hunden mit IBD zu quantifizieren.

Die Messung eines alpha-eins-Proteinase-Inhibitor (α_1 -PI) im Kot hilft, einen Proteinverlust vor Auftreten einer Hypalbuminämie zu identifizieren (SUCHODOLSKI & STEINER, 2003). Dies ist wichtig für die Prognose des Patienten. Denn je früher eine Hypalbuminämie erkannt und therapiert wird, umso besser ist die Prognose (ALLENSPACH et al., 2007). ALLENSPACH (2007) verglich mehrere Studien, die sich mit potentiellen Markern, wie Messung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere (insb.) Tumornekrose-Faktor (TNF), Albumin, Cobalamin und cPLI (canine spezifische Pankreas Lipase), für verschiedene Enteropathien beschäftigten. Die Vergleiche ergaben, dass die Bestimmung von Zytokinen, wie TNF oder Interleukinen in der Mukosa oder auch im Serum, in keiner Weise spezifisch für die zugrunde liegende Erkrankung sind. Bislang gibt es also noch keine indirekten Marker helfen, die Diagnose SRD bzw. IBD zu stellen und das Ansprechen auf Therapie vorsagen zu lassen.

2.3.4. Therapie

Therapieprotokolle entsprechen oft der Behandlung immunbedingter gastrointestinaler Erkrankungen des Menschen (CRAVEN et al., 2004; LUCKSCHANDER et al., 2010). Laut Definition stellt die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten eine unerlässliche Komponente der Therapie von SRD dar (STURGESS, 2005). Wie in der Humanmedizin verwenden auch die Veterinärgastroenterologen in erster Linie Glukokortikosteroide. In der Regel wird eine Prednisolontherapie mit einer Dosis von 1 – 2 mg/kg pro Tag begonnen. Nach positivem Ansprechen empfiehlt sich eine langsame Dosisreduktion in drei Wochen Abständen, um die niedrigste wirksame Dosis zu finden (STURGESS, 2005; SIMPSON, 2009). Bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Langzeitgabe von Glukokortikosteroiden ansprechen oder an starken Nebenwirkungen leiden, können alternativ oder zusätzlich zu den Glukokortikosteroiden andere immunsuppressive Medikamente, wie Azathioprin, Cyclosporin, Chlorambucil oder Cyclophosphamid, verabreicht werden (CRAVEN et al., 2004; STURGESS, 2005).

Zur Einschätzung des Therapieerfolges werden Krankheitsaktivitätsindizes wie der „canine chronic enteropathy clinical activity index“ (CCECAI) und der „canine IBD activity index“ (CIBDAI) eingesetzt (JERGENS et al., 2003; JERGENS, 2004; ALLENSPACH et al., 2007). Laut MCCANN und Mitarbeitern (2007) korreliert der CIBDAI allerdings nicht mit den pathologischen Veränderungen.

Die Therapieerfolg von SRD hängt vom Schweregrad und der Lokalisation der Erkrankung ab. Patienten mit milder Symptomatik bessern sich oft schon durch die Gabe einer gut verträglichen Diät und benötigen langfristig nur eine niedrige Dosierung eines immunsuppressiven Medikamentes um asymptomatisch zu bleiben (STURGESS, 2005).

Eine Verabreichung von Cobalamin bei Patienten mit einer Hypocobalaminämie hat sich als wichtig erwiesen, da dieses Vitamin als wichtiges Coenzym für viele Stoffwechselvorgänge notwendig ist. So entwickeln Riesenschnauzer mit einem angeborenen Cobalaminresorptionsdefekt eine Anämie und zeigen ein schlechtes Wachstum (FYFE et al., 1991). Es konnte gezeigt werden, dass IBD-Patienten nach Cobalamingabe besser auf die sonstige angewandte Therapie ansprechen (STURGESS, 2005; ALLENSPACH, 2007).

Die Manipulation der intestinalen Bakterienflora scheint in bestimmten Fällen von SRD einen positiven Einfluss auf die Krankheitsaktivität zu haben. Einerseits wird berichtet, dass durch den zusätzlichen Einsatz von Prä- und Probiotika ein besserer Therapieerfolg erzielt wird (HALL & GERMAN, 2008; SIMPSON, 2009), andererseits scheint auch die Gabe von Antibiotika die gastrointestinalen Symptome bei SRD-Patienten zu verbessern (SIMPSON, 2009; CERQUETELLA et al., 2010). Metronidazol stellt, in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten ein wichtiges Medikament bei der Behandlung von SRD dar, da es sowohl antibakterielle als auch immunmodulatorische Wirkung besitzt (STURGESS, 2005; HALL & GERMAN, 2008).

2.3.5. Prognose

Da SRD Patienten hinsichtlich des Schweregrades eine sehr heterogene Gruppe darstellen und da der Therapieerfolg von verschiedenen Faktoren abhängt, gibt es wenige Studien über die Prognose von Patienten mit SRD. Viele Faktoren können zu einem ungenügenden Therapieerfolg führen: schlechte Besitzerkommunikation und -compliance, Unverständnis oder Unwille eine Futterumstellung durchzuführen, inadäquate Therapiedauer und zu rasches Zurückkehren zum ursprünglichen Futter, stellen die häufigsten Gründe dar (STURGESS, 2005).

In einer Follow-up Studie über sechs Monate erreichten 21 von 80 Hunden (26 %) eine Remission (= symptomfrei für sechs Monate). 19 von diesen Hunden benötigten keine Medikamente, die anderen zwei Hunde benötigt intermittierend Medikamente. Die mediane Dauer der Remission betrug 14 Monate (Mittelwert 20 Monate, Range 6 – 55 Monate). 40 von den 80 Hunden (50 %) zeigten intermittierend Symptome (= klinische Symptome maximal (max.) alle 14 Tage) über einen Zeitraum von median 17 Monaten (Mittelwert 19 Monate, Range: 7 – 64 Monate). Von diesen benötigten 26 Hunde (65 %) Medikamente. Acht Hunde bekamen phasenweise nach Bedarf und 18 Hunde dauernd Medikamente. Im Median erlitten die Hunde dieser Teilpopulation alle drei Monate einen Rückfall (Range: alle 14 Tage bis fünf Monate). Drei von 80 Hunden (4 %) wurden in die Gruppe „unkontrollierte Erkrankung“ (= klinische Symptome häufiger als alle 14 Tage) eingeteilt für eine mediane Dauer von 19 Monaten (Mittelwert 18 Monate, Range: 10 – 25 Monate) (CRAVEN et al., 2004).

Um den Krankheitsverlauf bei SRD Patienten besser einstufen zu können, wurde

in verschiedene Studien versucht prognostische Faktoren herauszuarbeiten (CERQUETELLA et al., 2010). Hunde mit IBD und einer erhöhten Aktivität der cPLI sprechen signifikant schlechter auf Steroide an ($p = 0,010$) und werden signifikant häufiger euthanasiert ($p = 0,020$) als Hunde mit IBD und normaler cPLI-Werte. Es wird spekuliert, dass IBD-Patienten mit einer cPLI-Erhöhung zusätzlich an einer Pankreatitis leiden und dass die Kombination dieser beiden Erkrankungen mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (KATHRANI et al., 2009). Andere Studien konnten zeigen, dass eine Hypalbuminämie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert ist, insbesondere wenn der Serumalbuminspiegel unter 15 g/l liegt ($p < 0,001$) (CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH, 2007).

2.4. **Gastrointestinales Lymphom**

Das Lymphom ist ein Tumor des hämatopoetischen Systems. Es geht von Lymphozyten aus und infiltriert primär in lymphatische Organe, wie Lymphknoten, Leber und Milz. Das Lymphom hat eine Inzidenz von 24 – 114 pro 100000 Hunden und stellt somit die häufigste Neoplasie beim Hund dar (DORN et al., 1970; DOBSON et al., 2002). Es lässt sich nach histologischen Kriterien oder nach der anatomischen Lokalisation einteilen.

2.4.1. **Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie des Lymphoms beim Hund ist unbekannt (ZENKER & HIRSCHBERGER, 2007). Als eine mögliche Ursache wurde die Anwendung des Herbizids 2,4-Dichlorophenoxyacetat diskutiert (HAYES et al., 1991), diese Annahme wurde allerdings wenig später widerlegt (CARLO et al., 1992).

Durch die Infiltration der Darmwand mit Lymphozyten und anderen Entzündungszellen kommt es zu einer starken strukturellen Veränderung dieses Organes, welche auch mit einem Funktionsverlust einhergeht. Durch die Reduktion der Resorptionsfläche des Darmes kann es zu einer verminderten Aufnahme von Nährstoffen, und bei starker Zerstörung der Gefäßversorgung, sogar zum Verlust von Eiweiß oder Blut kommen (SCHOEPFER, 2008).

2.4.2. **Prävalenz**

Beim Hund sind gastrointestinale oder alimentäre Lymphome (GI-LYM) im Gegensatz zur Katze selten. Sie stellen lediglich 7 % der Lymphome und 5 - 7 %

aller GI-Neoplasien (PATNAIK et al., 1977) beim Hund dar. Bei der Katze sind 72 % der Lymphome alimentäre Lymphome (LOUWERENS et al., 2005). Beim Hund ist das multizentrische Lymphom (Beteiligung peripherer Lymphknoten und/oder anderer Organe) die häufigste Form (80 %), das mediastinale Lymphom die zweithäufigste (< 7 – 15 %). Seltener als das alimentäre Lymphom sind die extranodalen Formen (< 2 %). Das alimentäre Lymphom tritt in 28 % der Fälle im Zusammenhang mit dem multizentrischen Lymphom auf, in 72 % ist es allerdings auf den GIT beschränkt (RASSNICK et al., 2009). 63 % der GI-Lymphome sind T-Zell-Lymphome, 37 % B-Zell-Lymphome (FRANK et al., 2007; RASSNICK et al., 2009). Prädisponierte Rassen sind große Rassen, wie Boxer, Berner Sennenhunde und Retriever. Kleine Rassen, wie der Dackel oder der Zwergspitz, sind seltener betroffen (COYLE & STEINBERG, 2004; ZENKER & HIRSCHBERGER, 2007; RASSNICK et al., 2009).

2.4.3. **Klinische Symptome**

Die meisten Hunde mit gastrointestinalem Lymphom (GI-LYM) zeigen Erbrechen (72 %), Durchfall (72 %), Gewichtsverlust, Anorexie (67 %) und Lethargie (67 %). Die schnelle Zunahme des Schweregrades der Symptome spiegelt den generell progressiven Verlauf dieser Erkrankung wieder. In der klinischen Untersuchung sind, abhängig vom Schweregrad der Symptome, ein schlechtes Allgemeinbefinden, Aszites, eine palpierbare abdominale Masse, Schmerzen bei Abdomenpalpation und verdickte Darmschlingen zu finden (FRANK et al., 2007).

2.4.4. **Diagnose**

Die Diagnose GI-LYM wird durch histologische Untersuchung von endoskopischen oder im Rahmen einer Laparotomie oder Laparoskopie entnommenen Magendarmbiopsien oder durch zytologische Untersuchungen gestellt. Zum Staging sollte neben der klinischen Untersuchung eine komplette Blutuntersuchung mit Hämatologie und Serumchemie sowie eine Urinuntersuchung durchgeführt werden. Hypalbuminämie stellt die häufigste Veränderung in der Serumchemie dar. Sie tritt in 61 % bis 80 % der Hunde mit gastrointestinalem Lymphom auf. Eine paraneoplastische Hyperkalzämie ist selten bis gar nicht zu finden (FRANK et al., 2007; RASSNICK et al., 2009).

Der Thorax sollte in drei Ebenen (ventrodorsal oder dorsoventral, rechts und links anliegende lateral) geröntgt werden, um sichtbare Metastasen auszuschließen.

Eine Röntgenuntersuchung des Abdomens kann helfen abdominale Massen zu finden (GIEGER, 2011). Das Kontrastströntgen wird mehr und mehr durch die Sonographie abgelöst, ist aber fallweise bei der Identifikation von Obstruktionen und zur Lokalisation von Tumoren, insbesondere bei Aufgasung, der Sonographie überlegen (BIRCHARD & COUTO, 1986).

Die Sonographie hilft neben der Lokalisation eines Tumors vor allem bei der Beurteilung parenchymatöser Organe hinsichtlich möglicher neoplastischer Infiltration und ist sehr nützlich zur kontrollierten Probenentnahme mittels Feinnadelaspiration (FNA) oder Biopsie (CRAWSHAW et al., 1998; COHEN et al., 2003). Die Ultraschalluntersuchung stellt ein Mittel dar, um die Wanddicke und die Wandschichtung des Darmes darzustellen (PAOLONI et al., 2002; PENNINCK et al., 2003; GIEGER, 2011). Intestinale Tumoren, wie das gastrointestinale Lymphom, sind durch Verdickung der Darmwand und/oder Wandschichtverlust charakterisiert. Entzündungen können jedoch ebenfalls zur Verdickung (Mittelwert Darmwanddicke: 0,6 cm) oder Wandschichtveränderungen führen, jedoch nicht in einem solchen Ausmaß wie Tumore (Mittelwert: 1,5 cm, $p < 0,001$) (PENNINCK et al., 2003). Gastrointestinale Lymphome können lokalisiert auftreten, sind jedoch wie entzündliche Veränderungen meist diffus über eine längere Strecke in einem oder mehreren Darmabschnitten zu finden. Erstreckt sich die Veränderung am Darm über 10 cm oder mehr, ist es im Falle eines Tumors zu 89 % ein GI-Lymphom (PENNINCK et al., 2003). Generell macht ein ultrasonographisch sichtbarer Verlust der Wandschichtung eine intestinalen Neoplasie um das 50-fache wahrscheinlicher. So zeigen 99 % der Hunde mit intestinaler Neoplasie einen Wandschichtverlust, im Gegensatz zu 11 % der Hunde mit Enteritis (PATNAIK et al., 1977; CRAWSHAW et al., 1998; PENNINCK et al., 2003). Zudem macht eine Verdickung der Darmwand > 1 cm einen Tumor vier Mal wahrscheinlicher als eine Enteritis (PENNINCK et al., 2003).

Die Sensitivität und Spezifität von zytologischen durch FNA gewonnen Proben zur Diagnose eines gastrointestinalen Lymphoms liegt im Vergleich zu der histologisch gesicherten Diagnosen bei 71 % und 100 % (BONFANTI et al., 2006). Bei der Beurteilung von endoskopisch gewonnen Biopsien gibt es große Untersucher-bedingte Unterschiede und es kann nicht immer eindeutig zwischen einer lymphozytären Entzündung und einem gastrointestinalem Lymphom

unterschieden werden (COUTO et al., 1989; WILLARD et al., 2002; ZENKER & HIRSCHBERGER, 2007; DAY et al., 2008). Konnte mittels FNA des Darm-assoziierten Lymphknotens oder endoskopischer intestinaler Biopsien keine eindeutige Diagnose gestellt werden, ist eine explorative Laparotomie mit Volldarmbiopsien indiziert. In der Studie von VALERIUS und Mitarbeitern (1997) stimmten die Ergebnisse endoskopisch gewonnener Biopsien nur in drei von zehn Fällen (30 %) mit chirurgisch entnommenen Biopsien überein.

Immunhistochemie und Klonalitätsuntersuchungen mittels PARR (Polymerase chain reaction (PCR) for antigen receptor gene rearrangement) können helfen, um zwischen entzündlicher und neoplastischer Darminfiltration zu differenzieren (COYLE & STEINBERG, 2004; FRANK et al., 2007; RASSNICK et al., 2009). Die PARR erreichte bei der Diagnosestellung des alimentären Lymphoms aus endoskopisch gewonnenen Biopsien beim Hund eine Sensitivität von 66,7 % – 100 % (FUKUSHIMA et al., 2009; KANEKO et al., 2009).

2.4.5. Therapie und Prognose

Bislang gibt es nur sehr wenige Daten zu Behandlung des gastrointestinalen Lymphoms beim Hund (RASSNICK et al., 2009). Da das gastrointestinale Lymphom ein hämatopoetischer Tumor ist, ist die Chemotherapie die Therapie der Wahl (ZENKER & HIRSCHBERGER, 2007). Ausnahmen für eine chirurgische Intervention stellen Perforationen oder Obstruktionen des Darmes dar (ZWAHLEN et al., 1998). Informationen über die Therapie und Prognose beruhen meist auf retrospektiven Auswertungen (COUTO et al., 1989; FRANK et al., 2007) oder Fallberichten (LOWE, 2004; MIURA et al., 2004). In prospektiven Studien über Lymphome stellt das gastrointestinale Lymphom meist nur eine kleine Teilpopulation dar (BOYCE & KITCHELL, 2000; KAISER et al., 2007; SIMON et al., 2008). Lediglich eine prospektive Studie zur Behandlung des gastrointestinalen Lymphoms wurde bisher veröffentlicht (RASSNICK et al., 2009). Die Studie schloss 18 Hunde ein. Bei 13 von diesen Hunden war das Lymphom ausschließlich auf den GIT lokalisiert. Bei fünf Hunden war es Bestandteil eines multizentrischen Lymphoms. Alle 18 Hunde wurden initial für elf Wochen mit einem Polychemo-Protokoll behandelt. Das Protokoll beinhaltete Vincristin, L-Asparaginase, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon. Im Anschluss an die elf Wochen wurde, wenn die Hunde eine komplette Remission erreicht hatten, ein Protokoll angeschlossen, welches Lomustin, Mechlorethamin,

Vincristin, Procarbazin und Prednisolon beinhaltete. Acht von den 18 Hunden sprachen nicht auf die Therapie an und wurden 6 – 77 Tage nach Therapiebeginn wegen progressiven Symptomen euthanasiert. Neun Hunde erreichten eine komplette Remission, ein Hund eine partielle Remission. Die allgemeine Remissionsrate lag bei 56 %. Neun Hunde erreichten eine komplette Remission für eine mittlere Dauer von 86 Tagen (Range: 22 – 240 Tage), ein Hund war für 26 Tage in partieller Remission. Die Überlebenszeit betrug im Mittel 77 Tage (Range: 6 – 700 Tage). Hunde die keine Remission erreichten überlebten im Gegensatz zu den Hunden, die in Remission gingen, signifikant kürzer (zehn statt 117 Tage, $p = 0,002$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolges zwischen Hunden mit ausschließlichem gastrointestinalem Lymphom und Hunden mit multizentrischem Lymphom und GI-Beteiligung festgestellt werden. Hinsichtlich des Immunphenotyp konnte kein Unterschied im Ansprechen auf die Therapie gesehen werden. Hunde, die initial mit Durchfall vorgestellt wurden, lebten signifikant kürzer als Hunde ohne Durchfall (70 *versus* 700 Tage, $p < 0,001$).

III. MATERIAL UND METHODEN

Der Auswertungszeitraum erstreckte sich über zehneinhalb Jahre. Alle Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Im Datenverwaltungsprogramm Vetera[®] (GP. Software, Eltville am Rhein, Deutschland) wurden die Patienten und deren Daten anhand folgender Suchbegriffe gesucht: chronischer (chron.) Durchfall (DF), chronisches Erbrechen (EB), chronischer Vomit, chron. DF, chron. EB, chron. Vomit, FRD, Futtermittelallergie, FA, Futtermittelintoleranz, FI, futtermittelresponsiver Durchfall, SIBO, ARD, antibiotikaresponsiver Durchfall, steroidresponsiver Durchfall, SRD, Inflammatory bowel disease, IBD, intestinales Lymphom, alimentäres Lymphom. Anschließend wurden die Daten in einer standardisierten Tabelle im Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Office Excel 2007 gesammelt. Für Daten über beispielsweise Körpergewicht, Alter oder einige Laborwerte wurden die numerischen Werte verwendet. Qualitative Merkmale, wie z. B. Geschlecht, Rasse oder Entzündungsgrade wurden kodiert und anhand dieser Werte statistisch ausgewertet.

Die Studie besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil wurden Daten von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Symptomen beschrieben und mit einer Referenzgruppe verglichen. Im zweiten Teil wurden anhand der Diagnosen Untergruppen gebildet. Die Daten der verschiedenen Diagnosegruppen wurden zwischen den Gruppen verglichen, um Parameter hinsichtlich deren Aussagekraft zum Erkennen der Ursache von chronischen gastrointestinalen Symptomen beim Hund zu evaluieren. Im dritten Teil wurden bestimmte Untersuchungsparameter der gesamten Patientenpopulation zueinander in Korrelation gesetzt, um Zusammenhänge von Parametern zu identifizieren.

1. Teil 1 – Beschreibung der Patientenpopulation

Da es bisher nur wenige Publikationen zu Daten von Hunden mit chronischen Enteropathien gibt und diese meist kleine Fallzahlen umfassen, war das Ziel des ersten Teils der Studie, Daten von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Symptomen zu erheben und diese mit Daten von Hunden einer Referenzgruppe zu vergleichen. Es wurde das Signalement der Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen mit den entsprechenden Daten der Klinikpopulation (= Referenzgruppe) verglichen.

1.1. **Tiere**

Für die Auswertungen wurden zwei Gruppen herangezogen. Eine Gruppe, die Patientengruppe, bestand aus Hunden mit chronischen gastrointestinalen Symptomen, die andere Gruppe stellte die Klinikpopulation dar.

1.1.1. **Patientenpopulation**

Bei der Patientenpopulation handelte es sich um 307 Hunde, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2010 mit chronischen gastrointestinalen Symptomen an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt wurden.

1.1.1.1. **Einschlusskriterien**

Einschlusskriterium waren gastrointestinale Symptome für bereits mindestens drei Wochen und eine ausreichende Datendokumentation, aus der eine gesicherte Diagnosestellung möglich war.

1.1.1.2. **Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren gastrointestinale Symptome kürzer als drei Wochen, eine zur Diagnosestellung nicht ausreichende Datendokumentation oder keine eindeutige Diagnose.

1.1.2. **Klinikpopulation**

Es handelte sich dabei um alle Hunde, die in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München über einen Zeitraum von zehn Jahren vorgestellt worden waren. Die Daten dieser Hunde wurden für Vergleiche von Rasseverteilung, Alter, Geschlecht und Gewicht mit der Patientengruppe herangezogen.

1.2. **Untersuchungen**

Bei allen Patienten wurden Daten über Signalement, und bei den Hunden der Patientenpopulation, zusätzlich Daten aus Anamnese und klinischer Untersuchung festgehalten. Des Weiteren wurden bei den Tieren der Patientenpopulation alle Informationen aus durchgeführten Blut- und Kotuntersuchungen, Sonographien des Abdomens, Endoskopien, histologische Ergebnisse, sowie Informationen über den Therapie und Krankheitsverlauf erfasst.

1.2.1. **Signalement**

Von allen Patienten der Patientenpopulation, sowie von der Referenzgruppe, der Klinikpopulation, wurde das Signalement dokumentiert. Dieses beinhaltete Informationen über:

- Rasse
- Alter bei Vorstellung
- Geschlecht
- Gewicht

Von den numerischen Daten wurden Median, Mittelwert, Range und die Standardabweichung ermittelt. Außerdem wurden die Patienten der Patienten- und Klinikpopulation in folgende Altersgruppen unterteilt: < 2, 2 bis < 4, 4 bis < 6, 6 bis < 8, 8 bis < 10, 10 bis < 12, 12 bis < 14, > 14 Jahre.

1.2.2. **Anamnestische Informationen**

Bei den Hunden der Patientenpopulation wurden folgende anamnestische Daten dokumentiert:

- Alter beim ersten Auftreten der Symptome
- Dauer der Symptome bis zur Vorstellung
- Entwurmungsstatus
- Fütterung zum Vorstellungszeitpunkt

Bei den numerischen Informationen Alter beim ersten Auftreten der Symptome und Dauer der Symptome bis zur Vorstellung wurden Median, Mittelwert, Range und Standardabweichung ermittelt.

1.2.2.1. **Lokalisation des Durchfalls**

Anhand der Informationen über die Kotabsatzfrequenz, Kotkonsistenz, Kotmenge, das Vorliegen von Gewichtsverlust, Tenesmus, Schleim- oder Blutbeimengungen auf dem Kot, Meläna oder Hämatochezie wurde die Lokalisation des betroffenen Darmabschnittes festgelegt:

- Dünndarm (Gewichtsverlust und/oder erhöhtes Kotvolumen)

- Dickdarm (Tenesmus, Schleim- oder Blutbeimengungen)
- Mischform

1.2.2.2. Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen

Der Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes (CCECAI = canine chronic enteropathy clinical activity index) stellt ein Bewertungsschema dar, um Krankheitsschweregrade festzulegen und Therapieerfolge objektiv zu kontrollieren. Anhand des Indexes wurde der Krankheitsschweregrad jedes Hundes der Patientenpopulation beurteilt. Die anamnestischen Parameter Aktivität, Appetit, Häufigkeit des Erbrechens, Kotkonsistenz und Kotabsatzfrequenz wurden mit jeweils 0 bis 3 Punkten bewertet, so dass insgesamt 0 bis 15 Punkte erreicht werden konnten. Es wurden Median, Mittelwert, Range und Standardabweichung des Krankheitsaktivitätsindex der Patientenpopulation ermittelt. Die Einteilung jedes Patienten in einen Krankheitsschweregrad erfolgte wie unter Abbildung 1 dargestellt.

Aktivität:			
<input type="checkbox"/> 0: normal	<input type="checkbox"/> 1: ggr. reduziert	<input type="checkbox"/> 2: mgr. reduziert	<input type="checkbox"/> 3: hgr. reduziert
Appetit:			
<input type="checkbox"/> 0: normal	<input type="checkbox"/> 1: ggr. reduziert	<input type="checkbox"/> 2: mgr. reduziert	<input type="checkbox"/> 3: hgr. reduziert
Erbrechen:			
<input type="checkbox"/> 0: kein EB	<input type="checkbox"/> 1: 1 x/Woche	<input type="checkbox"/> 2: 2-3 x/Woche	<input type="checkbox"/> 3: > 3 x/Woche
Kotkonsistenz:			
<input type="checkbox"/> 0: normal	<input type="checkbox"/> 1: weich	<input type="checkbox"/> 2: sehr weich	<input type="checkbox"/> 3: wässrig
Kotabsatzfrequenz:			
<input type="checkbox"/> 0: normal	<input type="checkbox"/> 1: 2-3 x/T oder Schleim/Blut	<input type="checkbox"/> 2: 4 – 5 x/T	<input type="checkbox"/> 3: > 5 x/T
Errechneter CCECAI Index: _____			
Einteilung des Krankheitsschweregrades:			
0 – 3: geringfügige Erkrankung			
4 – 5: leichte Erkrankung			
6 – 8: mittelgradige Erkrankung			
9 – 15: schwergradige Erkrankung			

Abbildung 1: Beurteilung des Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes (ggr. = geringgradig, mgr. = mittelgradig, hgr. = hochgradig, x/T = Anzahl pro Tag, > = größer)

1.2.3. **Klinische Untersuchung**

Aus der klinischen Untersuchung wurde festgehalten, ob die Abdomenpalpation schmerzhaft war. Außerdem wurde für jeden Patient der Body Condition Score (BCS) dokumentiert. Anhand des BCS wurde der Ernährungszustand der Patienten beurteilt und in eine Kategorie eingeteilt. Die Kategorien waren mager (BCS = 0 – 3/9), normalgewichtig (BCS = 4 – 6/9) und adipös (BCS = 7 – 9/9) (LAFLAMME, 2001).

1.2.4. **Laboruntersuchungen**

Bei den Hunden der Patientengruppe wurden alle dokumentierten Daten aus Blut- (Blutbild, Serumchemie, spezielle Untersuchungen, s. u. (siehe unten)) und Kotuntersuchungen dokumentiert. Es wurden, außer bei den Kotuntersuchungen, jeweils Median, Mittelwert, Range und Standardabweichung ermittelt. Die Anzahl der Werte, die außerhalb des angewendeten Referenzbereiches lagen, wurde zusätzlich angegeben.

1.2.4.1. **Blutuntersuchung**

Ein Blutbild wurde an der Medizinischen Kleintierklinik mittels Cell-Dyn® 3500 R (Firma Abbott Diagnostics, Illinois, USA) erstellt. Eine Differenzierung der weißen Blutkörperchen erfolgte durch Beurteilung und manuelles Auszählen von 100 Leukozyten.

Eine Bestimmung der Elektrolyte, des Blut-pH-Wertes und des Laktats wurde mit dem GEM® Premier 3000 (Firma Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim bei München, Deutschland) anhand einer frisch entnommenen, venösen Blutprobe durchgeführt.

Die Untersuchung der Serumchemie wurde mit dem Hitachi 912 Automatic Analyzer® (Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Es wurden die Leberenzyme Alanin-Amino-Transferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), das Gesamt-Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, Alpha-Amylase, Lipase, die Triglyceride, Cholesterol, Gesamteiweiß und Albumin sowie der Blutzuckerspiegel bestimmt. Als Leberfunktionsparameter wurden die Serumgallensäuren (SGS) gemessen. Die cPLI (Spez. cPL®) sowie die Trypsin-like Immunoreactivity (TLI®) wurden bei IDEXX Vet•Med•Labor GmbH (Division of IDEXX Laboratories Inc., Ludwigsburg, Deutschland) bestimmt.

1.2.4.2. **Kotuntersuchung**

Zur Identifikation von Helmintheneiern wurde aus einer Einzelkotprobe oder, wenn möglich, aus einer Sammelkotprobe von drei aufeinanderfolgenden Tagen eine Flotation nach Standardverfahren mit einer 29,5%iger Natriumnitratlösung (Firma JANSSEN-CILAG, Neuss, Deutschland) durchgeführt. Zum Nachweis einer Giardieninfektion wurde der Giardienantigen-ELISA, ProSpecT® *Giardia* Microplate Assay (Firma Remel Inc., Lenexa, Kansas, USA) durchgeführt.

1.2.5. **Ultraschalluntersuchung**

Eine vollständige Abdomensonographie wurde in der Medizinischen Kleintierklinik durch einen erfahrenen Ultrasonographen mit dem LOGIQ 5 oder LOGIQ 6 Expert (Firma GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf Darmwandschichtveränderungen oder –verlust und die Ausdehnung der Veränderungen (fokal oder diffus) gelegt.

1.2.6. **Endoskopie und Biopsieprobenentnahme**

Gastroduodeno- und/oder Kolonoskopie wurden an der Medizinischen Kleintierklinik durch einen erfahrenen Internisten ausgeübt. Hunde, die schwerer als 20 kg waren, wurden mit dem flexiblen Gastroskop Olympus PCF Type 140 L (Firma Olympus Flexible Medizinische Endoskopie, Hamburg, Deutschland) und Hunde, die leichter als 20 kg waren, mit dem flexiblen Gastroskop GIF Type 160 (Firma Olympus Flexible Medizinische Endoskopie, Hamburg, Deutschland) endoskopierte. Die Biopsien wurden mit einer gefensterten Einmalzange ohne Dorn (Firma Wieser GmbH Medizintechnik & Geräte, Egenhofen, Deutschland) entnommen. Es wurden Informationen zur Oberflächenstruktur der Schleimhaut, Auflagerungen und Zubildungen und Blutungsverhalten insbesondere nach Biopsieprobenentnahme festgehalten.

Die Endoskopie wurde ab 2008 nach World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) -Standard beurteilt (DAY et al., 2008), vorher lag kein standardisiertes Protokoll vor. Der Endoskopiebericht nach WASVA ist im Anhang dargestellt. Im Rahmen der Endoskopie wurden mindestens sechs Biopsieproben pro Region (Magen, Duodenum, Kolon) entnommen. Die Biopsien wurden flotierend in 10%iger Formalinlösung oder ab 2010 aufgelegt auf Schwämmchen in kleinen Biopsiekassetten zur histologischen Untersuchung transportiert. Biopsien, die im

Rahmen einer Laparotomie in der Chirurgischen Tierklinik der LMU München von einem erfahrenen Chirurgen entnommen wurden, wurden flotierend in 10%iger Formalinlösung in das Institut für Tierpathologie der LMU München verbracht.

1.2.7. **Histologische Untersuchung**

Die endoskopisch entnommenen Biopsien, wie auch die Biosieproben aus Laparotomien wurden bis 2008 im Institut für Neuropathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf oder in der Fachpraxis für Tierpathologie Dr. Wolf von Bomhard in München und ab 2008 im Institut für Tierpathologie der LMU München in Paraffin und/oder Kunststoff eingebettet gefärbt und geschnitten. Anschließend wurden sie von einem auf den GIT spezialisierten Histopathologen ab 2008 unter Beachtung der WSAVA-Kriterien beurteilt (DAY et al., 2008). Zuvor lag kein standardisiertes Bewertungsprotokoll vor. Der Bewertungsbogen nach WSAVA ist im Anhang dargestellt.

Folgende Informationen wurden dokumentiert und ausgewertet:

- Lokalisation der Veränderungen
- Entzündungstyp
- Grad der Entzündung
- Vorliegen von Lymphangiektasien oder Neoplasie

1.2.8. **Therapie und Therapieerfolg**

Im Rahmen der Therapie wurden Daten über den Einsatz von Antiparasitika, das strikte Verabreichen einer Eliminationsdiät über mindestens sechs Wochen, das Einsetzen verschiedener Antibiotika und der Einsatz immunsuppressiver Medikamente in verschiedenen Dosierungen dokumentiert.

Der Therapieerfolg wurde anhand von Informationen aus Kontrolluntersuchungen oder Telefongesprächen definiert. Es wurden Informationen über Verbesserung der klinischen Symptome unter einer speziellen Therapiestrategie (Diät, Medikamentendosierungen, -kombinationen) gesammelt. Der Therapieerfolg wurde nach folgenden Kriterien eingestuft:

- vollständiger Therapieerfolg: frei von Symptomen für mindestens (mind.)

sechs Monate

- partieller Therapieerfolg: klinische Symptome max. alle 14 Tage
- kein Therapieerfolg: klinische Symptome, häufiger als alle 14 Tage
- unbekannter Verlauf (aufgrund von vorzeitigem Versterben, Euthanasie oder fehlender Folgeuntersuchung nach sechs Monaten)

1.3. Statistische Auswertung Teil 1

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit der Software Microsoft Office 2007 Excel und dem Softwarepaket GraphPad Prism Version 5.04. Mittelwerte, Mediane und Range (für Gewicht, Alter bei Diagnosestellung, Alter beim ersten Auftreten der Symptome, Dauer der Erkrankung bis zur Vorstellung, CCECA-Index sowie für alle Blutwerte) wurden mit GraphPad Prism Version 5.04 ermittelt. Für die numerischen und nicht normal verteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen zwei Gruppen (Patientengruppe versus Klinikpopulation) zu testen. Um Häufigkeiten zu vergleichen (Anzahl der Hunde pro Altersgruppe, Rasse- und Geschlechtsverteilung) wurde der Chi-Quadrat-Test oder der Fishers-Exakt-Test angewendet. Für alle Tests wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

2. Teil – 2 Vergleich verschiedener Diagnosegruppen

Es wurden verschiedene Parameter aus Anamnese, klinischer Untersuchung, labordiagnostischer Untersuchungen und bildgebender Diagnostik zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen verglichen, um zu evaluieren, ob bestimmte Informationen Rückschlüsse auf die Ursache, den klinischen Verlauf der Erkrankung und auf die Prognose zulassen.

2.1. Patienten

Anhand der Diagnosen wurde jeder Patient einer Diagnosegruppe zugeteilt.

2.1.1. Einschlusskriterien

Insgesamt wurden 285 Patienten in den zweiten Teil der Studie eingeschlossen. Patienten, bei denen sich die Symptomatik allein durch eine Umstellung auf eine Eliminationsdiät besserte, wurden in die Untergruppe „Patienten mit FRD“ eingeschlossen. Hunde, bei denen kein Erfolg auf eine Futterumstellung zu

verzeichnen war und die sich erst auf Gabe von Antibiotika besserten, bilden die Untergruppe „Patienten mit ARD“. Patienten, die weder auf Futtermittelumstellung, noch auf Antibiotikagabe, oder einer Kombination dieser Therapien besser wurden, immunsuppressive Medikamente benötigten, wurden als „Patienten mit SRD“ bezeichnet. Patienten mit zytologisch oder histologisch diagnostiziertem gastrointestinalem Lymphom (GI-LYM) bilden die Gruppe „Patienten mit GI-LYM“. Patienten, bei denen die chronischen gastrointestinalen Symptome nicht aufgrund einer Enteropathie bedingt waren, sondern durch systemische Erkrankungen (z. B. EPI, Pankreatitis, intrahepatischer Shunt, Glomerulonephritis, Leishmaniose, Prostatitis, interstitielle Nephritis, Hämangiosarkom in der Leber, Pankreaskarzinom, Milztumor, Staupe, myeloische Leukämie) verursacht wurden, wurden der Diagnosegruppe „systemische Erkrankungen“ zugeteilt. Tabelle 1 zeigt die Diagnosegruppen.

Tabelle 1: Anzahl der Hunde der unterschiedlichen Diagnosegruppen (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, % = pro cent)

Diagnose	Anzahl Patienten	Anzahl %
FRD	102/285	35,8 %
ARD	65/285	22,8 %
SRD	38/285	13,3 %
GI-LYM	7/285	2,5 %
Systemische Erkrankungen	73/285	25,6 %

2.1.2. Ausschlusskriterien

Vom zweiten Teil der Studie wurden 22 Hund ausgeschlossen. Bei diesen Hunden waren die chronischen gastrointestinalen Symptome bedingt durch z. B. Oesophagitis, chronischem Fremdkörper, Pylorusanomalie, anderen GI-Tumoren, Volvulus und chronischer Invagination. Hunde bei denen Parasiten die Ursache für die chronischen gastrointestinalen Symptome darstellten wurden aufgrund der kleinen Gruppengröße und des nicht-Wiederauftretens der Symptome nach antiparasitärer Therapie ebenfalls nicht weiter in der Studie berücksichtigt.

2.2. Untersuchungen

Es wurden die gesammelten Patienteninformationen über Signalement und Anamnese, sowie die Ergebnisse aus Blut-, Ultraschall-, Endoskopie- und Histologieuntersuchungen zum Datenvergleich herangezogen.

2.2.1. Signalement

Die fünf Diagnosegruppen wurden hinsichtlich des Alters der Patienten bei Diagnosestellung, des Geschlechterverhältnisses, häufig vorkommender Rassen und des Körpergewichtes verglichen.

2.2.2. Anamnese

Es wurden Daten über das Alter beim ersten Auftreten der Symptome und die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung ermittelt. Der Median, Mittelwert, Range und die Standardabweichung wurden zwischen den Patienten der fünf Diagnosegruppen verglichen.

2.2.2.1. Lokalisation und Schweregrad des Durchfalls

Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen des Durchfalls wurde zwischen den Patienten der fünf Diagnosegruppen verglichen.

2.2.2.2. Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen

Der CCECAI wurde ermittelt. Es wurden Median, Mittelwert, Range und die Standardabweichung zwischen den Patienten der fünf Diagnosegruppen verglichen.

2.2.3. Klinische Untersuchung

Die Daten der Patienten der fünf Diagnosegruppen über das Vorliegen eines schmerzhaften Abdomens und den BCS wurden zwischen den Diagnosegruppen verglichen.

2.2.4. Laboruntersuchungen

Zwischen den Hunden der verschiedenen Diagnosegruppen wurden Ergebnisse aus Blutbild, Blutgasanalyse und Serumprofil verglichen. Bei den Blutwerten wurden Mittelwert und Median, Standardabweichung sowie der Range ermittelt. Außerdem wurde berechnet, wie viele Werte (in %) außerhalb des angewendeten Referenzbereiches lagen.

2.2.5. **Ultraschalluntersuchung**

Zwischen den Diagnosegruppen wurden die Häufigkeiten von ultrasonographisch darstellbaren Darmwandverdickungen und Wandschichtverlust verglichen.

2.2.6. **Endoskopie und Biosieprobenentnahme**

Es wurden die dokumentierten Daten aus den endoskopischen Untersuchungen zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich des Schweregrades der endoskopisch sichtbaren Veränderungen verglichen.

2.2.7. **Histologische Untersuchung**

Die dokumentierten Daten über histologische Ergebnisse wurde zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich des vorliegenden Entzündungstyps und des Entzündungsschweregrades verglichen.

2.2.8. **Therapie und Therapieerfolg**

In der jeweiligen Diagnosegruppe wurden die verschiedenen Therapieansätze und verabreichte Medikamente in ihrer Häufigkeit dokumentiert und beschrieben. Für jeden Patient, außer für die Patienten der Diagnosegruppe „systemische Erkrankungen“, wurde der Therapieerfolg bestimmt. Hierzu war ein Follow-up von mindestens sechs Monaten nötig. Die Patienten wurden in folgende Therapieerfolg-Grade eingeteilt:

- vollständiger Therapieerfolg: frei von Symptomen für mind. sechs Monate
- partieller Therapieerfolg: klinische Symptome max. alle 14 Tage
- kein Therapieerfolg: klinische Symptome, häufiger als alle 14 Tage

2.3. **Statistische Auswertung Teil 2**

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mit der Software Microsoft Office 2007 Excel und dem Softwarepaket GraphPad Prism Version 5.04. Mittelwerte, Mediane und Minimum und Maximum (für Gewicht, Alter bei Diagnosestellung, Alter beim ersten Auftreten der Symptome, Dauer der Erkrankung bis zur Vorstellung, CCECAI sowie für alle Blutwerte) wurden mit GraphPad Prism Version 5.04 ermittelt. Um Häufigkeiten bezüglich (bzgl.) Geschlechterverteilung zwischen den Diagnosegruppen zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test oder der Fishers-Exakt-Test angewendet. Wurden mehrere Vergleiche mit gleichen Datensätzen durchgeführt, wurde eine Bonferroni-

Korrektur des Signifikanzlevels durchgeführt, indem der traditionell verwendete p-Wert von 0,05 durch die Anzahl der Vergleiche geteilt wurde. Somit ergab sich ein korrigierter p-Wert für die statistische Signifikanz von $p < 0,017$.

Bei nicht normal verteilten Daten kam der Kruskal-Wallis Test zur Anwendung. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurden im Rahmen der einfaktoriellen Varianzanalyse (One-Way-ANOVA) Gewicht, Alter bei Diagnosestellung, Alter bei Vorstellung, Alter beim ersten Auftreten der Symptome, Dauer der Symptome bis zur Vorstellung, CCECAI, Laborwerten aus Blutbild, Serumchemie und Elektrolytuntersuchungen zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen verglichen. Durch den Dunn's Multiple Comparison Test wurde überprüft zwischen welchen der untersuchten Gruppen der statistisch signifikante Unterschied besteht. Die statistische Signifikanz wurde durch einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

3. Teil – 3 Korrelationen verschiedener Parameter

Um Zusammenhänge verschiedener Parameter mit dem Krankheitsbild einer CE zu finden und um eine Aussage über prognostische Faktoren geben zu können, wurden verschiedene Daten aus Anamnese, Laboruntersuchungen, bildgebender Diagnostik sowie Daten aus Endoskopien oder Laparotomien zueinander in Korrelation gesetzt.

3.1. Patienten

Es wurden die Daten der Patientenpopulation aus Teil 1 verwendet.

3.2. Untersuchungen

Parameter, welche zu dem CCECAI, dem Therapieerfolg, den ultrasonographischen, den endoskopischen und den histologischen Veränderungen im Dünndarm in Korrelation gesetzt wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Parameter, die zueinander in Korrelation gesetzt wurden.
(CCECAI = klinischer Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes, ALT = Alanin-Amino-Transferase)

Parameter	Korrelationspartner
CCECAI	Alter bei Diagnosestellung
	Alter beim ersten Auftreten der Symptome
	Dauer bis zur Vorstellung
	Gewichtsverlust
Ultrasonographische Veränderungen	Hämatokrit
	Gesamtleukozytenzahl
	Stabkernige neutrophile Granulozyten
Therapieerfolg	Segmentkernige neutrophile Granulozyten
	Eosinophile Granulozyten
	Bilirubinkonzentration
	Gesamteiweißkonzentration
Endoskopische Veränderungen	Albuminkonzentration
	ALT-Aktivität
	Cobalaminkonzentration
	Folsäurekonzentration
Histologischer Entzündungsgrad	Ultrasonographische Veränderungen
	Endoskopisch sichtbaren Veränderungen
	Histologischer Entzündungsgrad

3.3. Statistische Auswertung Teil 3

Um Korrelationen festzustellen wurde die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Wurden mehrere Vergleiche mit gleichen Datensätzen durchgeführt,

wurde eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzlevels durchgeführt, indem der traditionell verwendete p-Wert von 0,05 durch die Anzahl der Vergleiche geteilt wurde. Dementsprechend wurde aufgrund der 22 Vergleiche der traditionelle p -Wert durch 22 geteilt. Die statistische Signifikanz lag somit bei $p < 0,002$.

IV. ERGEBNISSE

1. Teil 1 – Beschreibung der Patientenpopulation

Im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2010 wurden 307 Hunde in der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt, die mindestens drei Wochen gastrointestinale Symptome zeigten und bei denen eine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte. Die erhobenen Daten des Signalements sowie der Anamnese der Patienten mit chronischen Enteropathien wurden mit der Klinikpopulation verglichen.

1.1. Signalement

Es wurden die Daten Alter, Rasse, Geschlecht und Gewicht aus der Patientengruppe erfasst und mit der Klinikpopulation verglichen. In Tabelle 3 werden Mittelwert, Median, Range und SD des Alters der Klinikpopulation im Vergleich zur Patientenpopulation dargestellt. Die Hunde der Patientenpopulation sind signifikant jünger als die Hunde der Klinikpopulation ($p < 0,001$). In Tabelle 4 werden Altersgruppen der Klinikpopulation mit der Patientenpopulation verglichen. Die Tiere in der Altersgruppe jünger als zwei Jahre, waren in der Patientenpopulation im Vergleich zur Klinikpopulation signifikant überrepräsentiert ($p < 0,001$). CE-Patienten > 14 Jahren waren im Vergleich zur Klinikpopulation statistisch unterrepräsentiert ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Mittelwert, Median, Range und SD des Alters (in Jahren) bei Vorstellung der Patienten der Klinikpopulation (n = 3530) im Vergleich zur Patientenpopulation (n = 273) (SD = Standardabweichung)

	Klinikpopulation	Patientenpopulation	p-Wert
Mittelwert (Jahre)	6,77	5,70	< 0,0001
Median (Jahre)	6,3	5,0	
Range (Jahre)	0,08 – 21,3	0,3 – 15	
SD (Jahre)	4,52	3,93	

Tabelle 4: Alter der Klinikpopulation (n = 3530) und Patientenpopulation (n = 273) im Gruppenvergleich (% = pro cent)

	Klinikpopulation		Patientenpopulation		
Altersgruppe	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
< 2 Jahre	645/3530	18,6 %	92/273	33,7 %	< 0,001
2 bis < 4 Jahre	619/3530	11,9 %	47/273	17,2 %	0,883
4 bis < 6 Jahre	426/3530	20,3 %	31/273	11,4 %	0,807
6 bis < 8 Jahre	423/3530	11,9 %	29/273	10,6 %	0,978
8 bis < 10 Jahre	441/3530	13,6 %	33/273	12,1 %	0,781
10 bis < 12 Jahre	396/3530	11,9 %	19/273	7,0 %	0,05
12 bis < 14 Jahre	37/3530	6,8 %	18/273	6,6 %	0,071
> 14 Jahre	243/3530	5,1 %	4/273	1,5 %	< 0,001

Die häufigsten Rassen der Patientenpopulation im Vergleich zur Klinikpopulation sind in Tabelle 5 aufgelistet. Im Vergleich mit der Klinikpopulation waren Mischlinge ($p = 0,035$) in der Patientenpopulation unterrepräsentiert, Deutsche Schäferhunde (DSH) ($p < 0,001$), Golden Retriever ($p < 0,001$), Jack Russel Terrier (JRT), Pudel ($p < 0,001$) und Dackel ($p = 0,015$) überrepräsentiert.

Tabelle 5: Häufige Rassen der Hunde der Klinikpopulation (n = 6803) und Patientenpopulation (n = 307) im Vergleich (DSH = Deutscher Schäferhund, JRT = Jack Russel Terrier, % = pro cent)

	Klinikpopulation		Patientenpopulation		
Rasse	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Mischlinge	1918/6803	28,2 %	64/307	20,9 %	0,035
DSH	66/6803	1,0 %	36/307	11,7 %	< 0,001
Golden Retriever	109/6803	1,6 %	18/307	5,9 %	< 0,001
Dackel	118/6803	1,7 %	12/307	3,9 %	0,015
JRT	63/6803	0,9 %	11/307	3,6 %	< 0,001
Pudel	43/6803	0,6 %	7/307	2,3 %	< 0,001

Die Geschlechterverteilung der Patientenpopulation im Vergleich zur Klinikpopulation ist in Tabelle 6 dargestellt. Bezüglich der Geschlechterverteilung wurden zwischen der Patienten- und Klinikpopulation keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Tabelle 6: Geschlechterverteilung der Klinikpopulation (n = 4005) im Vergleich zur Patientenpopulation (n = 307) (% = pro cent)

	Klinikpopulation		Patientenpopulation		
Geschlecht	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Männlich gesamt	2002/4005	50,0 %	172/307	56,0 %	$\geq 0,05$
Männlich kastriert	551/4005	13,8 %	49/307	15,9 %	$\geq 0,05$
Männlich intakt	1451/4005	36,2 %	123/307	40,1 %	$\geq 0,05$
Weiblich gesamt	2002/4005	50,0 %	135/307	44,0 %	$\geq 0,05$
Weiblich kastriert	1013/4005	25,3 %	80/307	26,1 %	$\geq 0,05$
Weiblich intakt	989/4005	24,7 %	55/307	17,9 %	$\geq 0,05$

Das Gewicht der Patienten lag zwischen 1 kg und 75 kg. Median und Mittelwert waren 20 kg und 21,1 kg, die SD: 13,62. Im Vergleich zur Klinikpopulation (Range: 0,35 kg – 82,00 kg, Median: 21,0 kg, Mittelwert: 55,99 kg, SD: 1670) konnten bezüglich des Gewichtes der Hunde keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,290$).

1.2. Anamnestische Informationen

Aus der Anamnese wurden Angaben über das Alter beim ersten Auftreten der Symptome und die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung gewonnen. Außerdem wurde der Entwurmungsstatus sowie die Fütterung zum Vorstellungszeitpunkt erfragt. Des Weiteren wurde anhand der Informationen über die Kotabsatzfrequenz, Kotkonsistenz, Kotmenge, das Vorliegen von Gewichtsverlust, Tenesmus, Schleim- oder Blutbeimengungen auf dem Kot, Meläna oder Hämatochezie Rückschlüsse auf die Lokalisation des Durchfalls gezogen.

Im Durchschnitt waren die Patienten beim ersten Auftreten der Symptome 4,70 Jahre alt (Median: 4,0, Range: 0,3 – 14,0 Jahre, SD: 4,02).

Die Dauer der gastrointestinalen Symptome bis zur Vorstellung der Patienten an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München betrug im Durchschnitt 8,36 Monate (Median: 3 Monate; Range 0,75 - 184 Monate, SD: 17,59 Monate).

Die Daten zur Fütterung der Patienten mit CE zum Zeitpunkt der Vorstellung sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Fütterungsart der einzelnen Hunde der Patientenpopulation (n = 307) bei Vorstellung (% = pro cent)

Fütterung bei Vorstellung	Anzahl	Anzahl %
Nicht hypoallergenes kommerzielles Futter	247/307	80,5 %
Nicht hypoallergenes selbstgekochtes Futter	35/307	11,4%
Hypoallergene kommerzielle Diät	15/307	4,9%
Hypoallergene selbstgekochte Diät	9/307	2,9%
Unbekannte Fütterungsart	1/307	0,3%

Von den Hunden der Patientenpopulation wurden 81,1 % (249/307) regelmäßig entwurmt. 4,9 % (15/307) wurden unregelmäßig oder gar nicht gegen Endoparasiten behandelt. Bei 14,1 % (43/307) der Patienten mit Durchfall lagen keine Informationen über die Entwurmung vor.

Anhand anamnestischer Informationen wurde die Darmerkrankung auf einen bestimmten Darmabschnitt lokalisiert. Dabei wurde am häufigsten eine Dünndarmerkrankung diagnostiziert. Die gesamte Verteilung der Lokalisation der Darmerkrankung bei den Durchfallpatienten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Lokalisation des Durchfalls bei den Hunden der Patientenpopulation (n = 307) (% = pro cent)

Lokalisation	Anzahl	Anzahl %
Dünndarm-Durchfall	111/307	36,2 %
Dickdarm-Durchfall	84/307	27,4 %
Mischform	79/307	25,4 %
Kein Durchfall, nur Erbrechen	33/307	10,8 %

1.2.1. **Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen**

Der Mittelwert des CCECAI aller Patienten lag bei 5,59, der Median bei 5,0 (Range: 0-13 Punkte, SD: 2,33). Die Einstufung in die bestimmten Krankheitsschweregrade nach dem CCECAI der Hunde der Patientenpopulation ist in Tabelle 9 dargestellt. Die meisten Hunde mit einer chronischen Enteropathie hatten anhand der CCECAI Einteilung eine leicht bis mittelschwere Erkrankung.

Tabelle 9: Einteilung der Patienten der Patientenpopulation (n = 307) in Krankheitsschweregrade nach CCECAI (CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes, % = pro cent))

Krankheitsschweregrad	Anzahl	Anzahl %
Gering (0 – 3)	54/307	17,6 %
Leicht (4 – 5)	106/307	34,5 %
Mittel (6 – 8)	109/307	35,5 %
Schwer (9 – 15)	38/307	12,4 %

1.3. **Klinische Untersuchung**

Aus der klinischen Untersuchung wurden Daten über den BCS sowie das Vorliegen eines schmerzhaften Abdomen zum Zeitpunkt der Vorstellung gesammelt. Von den Patienten waren 67,4 % (207/307) normalgewichtig, 4,6 % (14/307) adipös und 28,0 % (86/307) mager. Die Abdomenpalpation schien bei 22,2 % (68/307) schmerzhaft.

1.4. **Laborparameter**

Es wurden Ergebnisse aus Blutbild, Blutgasanalyse und Serumprofil, sowie die Befunde der Kotflotation und des Giardien-SNAP-Test ausgewertet.

1.4.1. **Blutuntersuchungen**

Bei den Blutwerten wurden jeweils Mittelwert und Median, SD sowie der Range ermittelt. Außerdem wurde festgehalten, bei wie vielen % der Patienten Laborwerte außerhalb des Referenzbereiches lagen. Die Werte sind in Tabelle 10 dargestellt.

1.4.2. **Kotuntersuchungen**

Insgesamt wurden 217 Kotflotationen durchgeführt. Unter diesen wurden in 1,8 %

der Fälle (4/217) Helmintheneier und in 0,9 % (2/217) Kokzidien festgestellt. Eine Untersuchung auf Giardien wurde in 202 Fällen durchgeführt. Von diesen Untersuchungen fielen 9,4 % (19/202) positiv aus.

Von den vier Hunden mit der positiven Kotflotation waren drei Hunde vorberichtlich regelmäßig entwurmt, bei dem vierten war der Entwurmungsstatus nicht bekannt. Die zwei positiven Kokzidienergebnisse stammten von Hunden, die regelmäßig entwurmt wurden. Von den 19 positiven Giardienuntersuchungen stammte der Kot in 16 Fällen von regelmäßig entwurmten Patienten, in zwei Fällen von unregelmäßig oder gar nicht entwurmten Hunden und in einem Fall von einem Hund mit unbekanntem Entwurmungsstatus.

Tabelle 10: Laborwerte der gesamten Patientenpopulation (MCV = mittleres korpuskulären Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl durchgeführter Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = pro cent)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenz- bereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Hämatokrit (l/l)	293	0,50	0,47	0,08	0,20	0,73	0,35 - 0,58	6,9	5,6
MCV (fl)	275	67	65,0	4,64	21	76	58 - 72	1,9	1,6
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	294	9,9	11,0	5,8	1,4	37,2	5,0 - 16	3,5	15,1
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	284	0,43	0,53	0,49	0,00	3,69	0,04 - 0,5	5,3	35,7
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	284	1,6	1,9	1,7	0,0	21,0	1 - 3,6	23,5	7,8
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	284	0,1	0,3	0,76	0,0	9,5	0 - 0,5	0,0	8,2
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	284	6,9	8,6	6,08	0,1	57,8	3,0 - 9	4,1	28,2
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	283	0,20	0,38	0,72	0,00	9,37	0,04 - 0,6	25,1	17,2
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	283	0,0	0,01	0,04	0,00	0,29	0 - 0,04	0,0	5,6
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	291	316	328,0	123,89	32	854	150 - 500	4,1	8,8
ALT (U/l)	282	40	81	239,25	3	3047	18 - 110	7,2	10,9
AP (U/l)	284	61,0	128	308,14	8	4723	13 - 152	1,6	17,2
Bilirubin (µmol/l)	269	2,05	2,91	5,84	0,03	87,70	0 - 5,26	0,0	6,9
SGS präprandial (µmol/l)	98	6,5	11,0	150,51	0,0	124,6	0 - 18,5	0,0	4,1
SGS postprandial (µmol/l)	27	15,3	87,1	354,28	1,0	1858,0	0 - 18,5	0,0	3,5
α-Amylase (U/l)	166	713	838	839,13	5	9627	346 - 1323	4,1	4,4
Lipase (U/l)	168	230	563	1186,8	5	10780	74 - 857	4,7	5,6
Cholesterol (mmol/l)	149	5,21	8,67	24,07	1,06	206,00	3,51 - 9,51	7,2	2,2

Triglyceride (mmol/l)	148	0,61	0,82	1,22	0,22	13,65	0,31 - 2,83	3,8	1,6
Eiweiß (g/l)	287	63,1	61,8	11,2	19,8	105,5	55,5 - 77,6	19,8	4,4
Albumin (g/l)	290	35,5	34,0	7,05	7,8	55,1	31,3 - 43	22,3	5,3
Harnstoff (mmol/l)	285	6,04	7,26	7,70	1,22	84,00	3,52 - 10,78	10,9	7,2
Kreatinin (μmol/l)	284	76	80	47,64	2	748	44 - 125	7,2	4,7
Glukose (mmol/l)	277	5,30	5,44	1	1,31	11,80	3,33 - 6,27	1,6	11,9
Natrium (mmol/l)	274	144	144,1	4,30	115	154	146 - 165	60,8	0,0
Kalium (mmol/l)	274	4,2	4,3	0,6	3,1	6,9	3,5 - 5,6	4,4	2,8
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	157	1,3	1,25	0,17	0,55	2,61	1,2 - 1,4	11,6	1,9
Phosphat (mmol/l)	268	1,27	1,34	0,61	0,45	7,66	0,86 - 2,01	6,9	5,0
Chlorid (mmol/l)	270	111	112	7,84	82	196	105 - 118	6,9	10,0
TLI (μg/l)	111	15,3	18,7	16,63	1,0	144,0	8,5 - 35	8,5	2,8
cPLI (μg/l)	22	47	139	158,65	29	518	0 - 200	0,0	1,6
Cobalamin (pg/ml)	107	339	389	252,39	0	1660	300 - 800	14,1	1,3
Folsäure(ng/ml)	96	10,1	10,9	5,89	0,0	36,0	4,8 - 13	2,5	8,2

1.5. Ultraschalluntersuchung

Die Daten über die ultrasonographisch festgestellten Veränderungen im Dünndarm sind in Tabelle 11 veranschaulicht. Bei 200/307 (65 %) Patienten konnten Daten über eine Ultraschalluntersuchung gesammelt werden.

Tabelle 11: Ultrasonographisch festgestellte Veränderungen im Dünndarm der Hunde der Patientenpopulation (n = 200) (% = pro cent)

Veränderungen	Anzahl	Anzahl %
Keine Darmveränderungen	154/200	77,0 %
Lokale Darmveränderungen	15/200	7,5 %
Diffuse Darmveränderungen ohne Wandschichtveränderungen	23/200	11,5 %
Diffuse Darmveränderungen mit Wandschichtveränderungen	8/200	4,0 %

1.6. Endoskopie

Daten über eine Duodenoskopie lagen bei 37,5 % (115/307) der Patienten vor. Über den Schweregrad der endoskopisch sichtbaren Veränderungen gibt Tabelle 12 Auskunft.

Tabelle 12: Schweregrad der endoskopischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut der Hunde der Patientenpopulation (n = 112) (% = pro cent)

Grad der Veränderungen	Anzahl	Anzahl %
Keine Veränderungen	29/115	25,2 %
Milde Veränderungen	44/115	38,3 %
Mittelgradige Veränderungen	25/115	21,7 %
Hochgradige Veränderungen	14/115	12,2 %

1.7. Histologische Untersuchung

Es konnten bei 49,8 % (153/307) der Hunde Daten über histologische Untersuchungen von Biopsieproben aus Gastroduodenoskopien, Kolonoskopien oder Laparotomien gesammelt werden. Bei 10,8 % (33/307) der Hunde wurden die Proben im Rahmen einer Laparotomie entnommen.

Am häufigsten, nämlich in 43,1 % (66/153) der Fälle traten die Veränderungen generalisiert in allen biopsierten Bereichen des GIT auf. In 28,8 % (44/153) wurden ausschließlich Veränderungen im Dünndarm gefunden. Veränderungen ausschließlich im Dickdarm wurden in 19,0 % (29/153) dokumentiert, wobei von diesen Hunden 58,6 % (17/29) nur kolonoskopiert wurden. Nur im Magen waren Veränderungen bei 9,2 % (14/153) der Patienten lokalisiert.

Angaben über den in der histologischen Untersuchung festgestellten Entzündungstyp konnten in 92,8 % (142/153) gesammelt werden, in 7,2 % (11/153) wurden keine Angaben gemacht. Die Häufigkeit der verschiedenen Entzündungstypen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Häufigkeit der Entzündungstypen im Gastrointestinaltrakt von Hunden der Patientenpopulation (n = 142) (% = pro cent)

Entzündungstyp	Anzahl	Anzahl %
Keine Entzündung	8/142	5,6 %
Lymphozytär	7/142	4,9 %
Lymphoplasmazellulär	111/142	78,2 %
Eosinophil	12/142	8,5 %
Unspezifisch	4/142	2,8 %

In 98,7 % (151/153) der Fälle konnten Angaben über den histologischen Grad der Entzündung gesammelt werden. In 1,3 % (2/153) wurden keine Angaben gemacht. Die Verteilung der verschiedenen Schweregrade der Entzündung ist in Tabelle 14 zu sehen.

Tabelle 14: Häufigkeit der unterschiedlichen Entzündungsgrade im Gastrointestinaltrakt von Hunden der Patientenpopulation (n = 151) (% = pro cent)

Entzündungsgrad	Anzahl	Anzahl %
Keine Entzündung	8/151	5,3 %
Mild	40/151	26,5 %
Mittelgradig	71/151	47,0 %
Hochgradig	32/151	21,2 %

Angaben über ein Vorhandensein von Lymphangiektasien oder Neoplasien wurden in 98,7 % (151/153) gemacht. In 18,5 % (28/151) wurden in der histologischen Untersuchung Hinweise auf Lymphangiektasien gefunden.

1.8. Therapie und Therapieerfolg

Ein diätetischer Therapieversuch wurde bei 97,4 % (299/307) der Hunde der Patientenpopulation vorgenommen. In 2,6 % (8/307) konnten keine Angaben zur eingesetzten Diät gesammelt werden. Die Therapie bestand bei 33,6 % (103/307) aller Hunde ausschließlich aus einer Diätumstellung. Von diesen Hunden wurden 52,4 % (54/103) auf eine kommerzielle hypoallergene Diät umgestellt. Die Häufigkeit des Einsatzes bestimmter Diäten im Rahmen der gesamten Therapigestaltung ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Häufigkeit des Einsatzes bestimmter Diäten als Therapieversuch bei Hunden der Patientenpopulation (n = 307) (% = pro cent)

Fütterungsart	Anzahl	Anzahl %
Nicht hypoallergenes kommerzielles Futter	75/307	24,4 %
Nicht hypoallergenes selbstgekochtes Futter	8/307	2,6 %
Hypoallergene kommerzielle Diät	183/307	59,6 %
Hypoallergene selbstgekochte Diät	33/307	10,8 %
Unbekannte Fütterungsart	8/307	2,6 %

Zusätzlich zur Diätumstellung wurden bei 31,6 % (197/307) der Hunde Antibiotika als Therapieversuch eingesetzt. Die neben einer Diätumstellung am häufigsten eingesetzten Antibiotika sind in Tabelle 16 aufgelistet.

Tabelle 16: Einsatzhäufigkeit verschiedener Antibiotika zusätzlich zur Diätumstellung bei allen Hunden der Patientenpopulation (n = 307) (sonstige Antibiotika: Amoxicillin-Clavulansäure, Oxitetrazyklin und Enrofloxacin, % = pro cent)

Antibiotikum	Einsatzhäufigkeit	Anzahl %
Metronidazol	56/307	18,2 %
Tylosin	14/307	4,6 %
Metronidazol + Tylosin	2/307	0,7 %
Sonstige Antibiotika	24/307	7,8 %
Metronidazol + Tylosin + sonstiges Antibiotika	1/307	0,3 %

Das am häufigsten verwendete antientzündliche/immunsuppressive Medikament stellte Prednisolon dar. Es wurde bei 21,8 % (67/307) der Hunde im Rahmen der Therapie eingesetzt. Bei 13,7 % (42/307) wurde zu Therapiebeginn eine antientzündliche Dosis (< 2 mg/kg/Tag) eingesetzt, bei 8,1 % (25/307) eine immunsuppressive Dosis (≥ 2 mg/kg/Tag). 11,1 % (34/307) der Patienten erhielten eine Erhaltungsdosis von < 2 mg/kg/Tag, 9,5 % (29/307) benötigten eine Erhaltungsdosis von ≥ 2 mg/kg/Tag). Tabelle 17 gibt Aufschluss über die häufigsten Kombinationen verschiedener immunsuppressiver Medikamente mit anderen Medikamenten.

Tabelle 17: Einsatzhäufigkeit verschiedener Medikamentenkombinationen zusätzlich zur Diätumstellung bei allen Hunden mit chronischen Enteropathien (n = 307) (Sonstige Antibiotika*¹: Amoxicillin-Clavulansäure, Oxitetrazyklin und Enrofloxacin; sonstige Immunsuppressiva*²: Cyclosporin, Azathioprin, Sulfasalazin oder Budesonid, % = pro cent)

Medikament oder Medikamentenkombination	Häufigkeit der Anwendung	Anzahl %
Prednisolon + Metronidazol	23/307	7,5 %
Prednisolon + Tylosin	5/307	1,6 %
Prednisolon + sonstige Antibiotika* ¹	14/307	4,6 %
Prednisolon + sonstige Immunsuppressiva* ²	10/307	3,3 %
Sonstige Immunsuppressiva	24/307	7,8 %

Über die Häufigkeit der verschiedenen Therapieerfolge gibt Tabelle 18 Auskunft.

Tabelle 18: Häufigkeit des Therapieerfolges aller Hunde der Patientenpopulation (n = 307) (*unbekannt aufgrund vorzeitigen Versterbens, Euthanasie oder fehlender Folgeuntersuchungen, % = pro cent)

Therapieerfolg	Anzahl Patienten	Anzahl %
Vollständiger Therapieerfolg	115/307	37,5 %
Partieller Therapieerfolg	115/307	37,5 %
Kein Therapieerfolg	28/307	9,1 %
Unbekannter Verlauf *	49/307	16,0 %

2. Teil 2 - Vergleich der Diagnosegruppen

Anhand ihrer Diagnose wurden die 285 eingeschlossenen Patienten der Patientenpopulation in folgende Diagnosegruppen eingeteilt: FRD, ARD, SRD, GI-LYM und systemische Erkrankungen. In Tabelle 19 ist die Anzahl der Hunde in den verschiedenen Diagnosegruppen dargestellt.

Tabelle 19: Anzahl der Hunde in den durch die Diagnosestellung definierten Diagnosegruppen (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, % = pro cent)

Diagnose	Anzahl Patienten	Anzahl %
FRD	102/285	35,8 %
ARD	65/285	22,8 %
SRD	38/285	13,3 %
GI-LYM	7/285	2,5 %
Systemische Erkrankungen	73/285	25,6 %

2.1. Signalement

Zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen wurden Daten über Alter, Geschlecht, Rasse und Gewicht verglichen. Die Daten über das Alter und Gewicht bei Diagnosestellung sind für die einzelnen Gruppen in den Tabellen 20 – 24

dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten mit FRD signifikant jünger als die Patienten mit systemischen Erkrankungen, zusammengefasst in der Gruppe „systemische Erkrankung“ ($p = 0,024$). Die Altersverteilung der Hunde in den verschiedenen Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt.

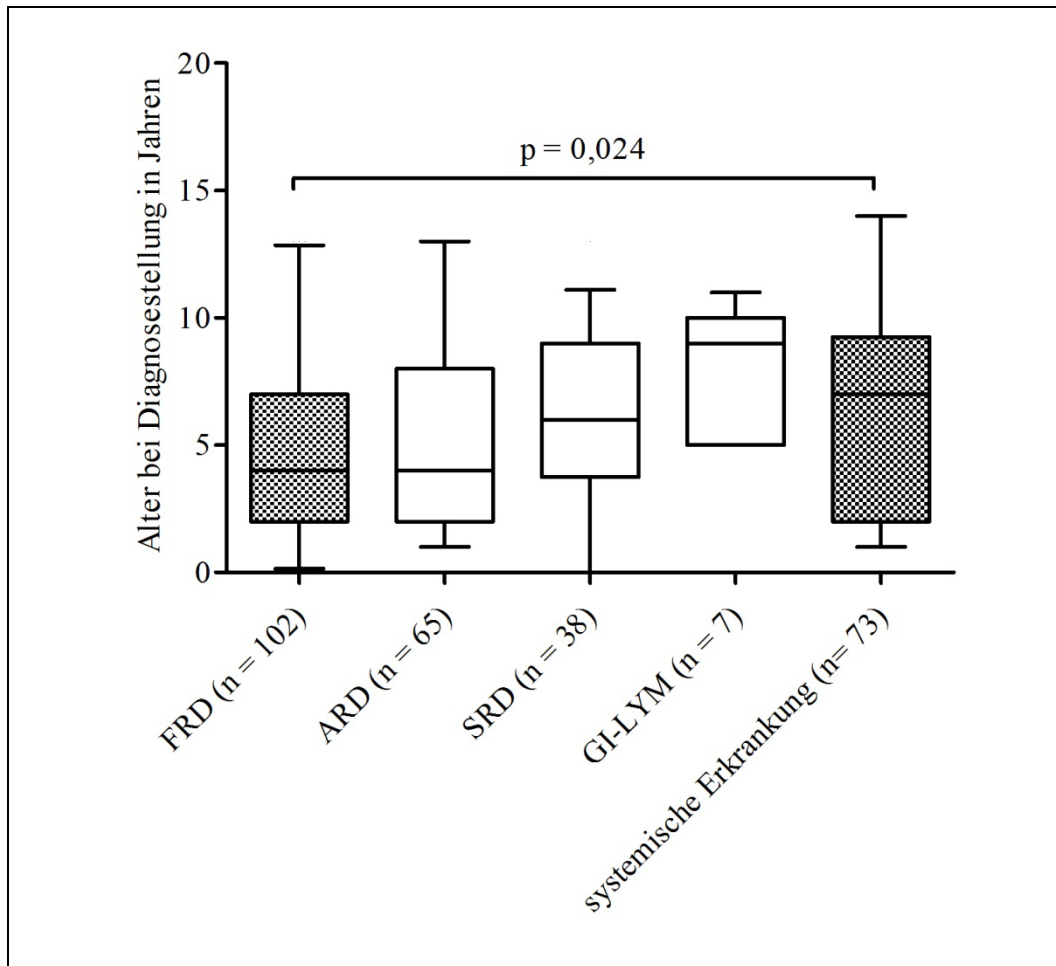


Abbildung 2: In der Abbildung ist das Alter bei Diagnosestellung in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

Tabelle 20: Anamnestische Werte und Laborwerte der Hunde mit FRD (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like-Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = pro cent, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenz- bereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Körpergewicht (kg)	87	17	19,70	13,99	1	63			
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	102	4	4,89	3,89	0,3	15			
Alter bei erstem Auftreten der Symptome (Jahre)	86	2	4,14	4,04	0,3	14			
Dauer Symptome bis zur Vorstellung (Monate)	89	3	8,70	17,21	1	120			
CCECAI	102	5	5,04	1,96	0	11			
Hämatokrit (l/l)	93	0,49	0,49	0,06	0,34	0,63	0,35 - 0,58	1,9	6,8
MCV (fl)	90	66	66,08	4,11	21	72	58 - 72	0,9	1,9
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	94	9,3	10,23	3,66	1,5	22,5	5,0 - 16	1,9	5,8
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	90	0,36	0,42	0,32	0	1,57	0,04 - 0,5	1,9	30,3
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	90	1,9	1,98	1,05	0,9	6,3	1 - 3,6	14,7	4,9
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	90	0,1	0,15	0,34	0	2,7	0 - 0,5	0,0	2,9
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	90	6,5	7,24	3,38	0,3	21,1	3,0 - 9	1,9	19,6
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	90	0,31	0,51	1,04	0	9,37	0,04 - 0,6	17,6	19,6
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	90	0,0	0,01	0,09	0	0,83	0 - 0,04	0,0	3,9
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	94	306	307,02	97,9	50	574	150 - 500	1,9	3,9
ALT (U/l)	94	37	52,55	43,27	3	219	18 - 110	9,8	8,8
AP (U/l)	94	48	89,66	120,22	10	801	13 - 152	1,9	10,7
Bilirubin (µmol/l)	91	1,80	2,42	2,64	0,03	22,27	0 - 5,26	0,0	5,8
SGS präprandial (µmol/l)	20	11,1	13,35	13,06	0	43	0 - 18,5	0,0	3,9

SGS postprandial (µmol/l)	6	10,5	15,25	14,99	1,1	40,8	0 - 18,5	0,0	1,9
α-Amylase (U/l)	53	683	919,66	1307,43	198	9627	346 - 1323	3,9	3,9
Lipase (U/l)	53	229	584,28	1534,5	13	10780	74 - 857	3,9	3,9
Cholesterol (mmol/l)	49	5,70	5,82	2,08	1,06	12,8	3,51 - 9,51	2,9	0,9
Triglyceride (mmol/l)	49	0,59	0,76	0,55	0,23	3,1	0,31 - 2,83	3,9	0,9
Eiweiß (g/l)	95	64,0	62,47	10,35	19,8	88,6	55,5 - 77,6	14,7	3,9
Albumin (g/l)	95	36,80	36,24	4,17	25,5	46,4	31,3 - 43	9,8	5,8
Harnstoff (mmol/l)	94	6,13	6,58	3,17	2,5	29,9	3,52 - 10,78	2,9	1,9
Kreatinin (µmol/l)	94	81	80,00	23,96	39	174	44 - 125	1,9	3,9
Glukose (mmol/l)	93	5,35	5,36	0,9	1,31	9,16	3,33 - 6,27	0,9	9,8
Natrium (mmol/l)	89	144	143,67	4,13	131	154	146 - 165	57,8	0,0
Kalium (mmol/l)	89	4,2	4,29	0,58	3,3	6,9	3,5 - 5,6	3,9	1,9
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	45	1,27	1,27	0,23	0,73	2,61	1,2 - 1,4	6,8	0,9
Phosphat (mmol/l)	91	1,20	1,32	0,57	0,5	4,7	0,86 - 2,01	7,8	6,6
Chlorid (mmol/l)	87	111	111,59	5,06	97	125	105 - 118	4,9	8,8
TLI (µg/l)	41	19	20,30	11,58	1	51	8,5 - 35	4,9	3,9
cPLI (µg/l)	9	29	125,11	167,87	29	518	0 - 200	0,0	1,9
Cobalamin (pg/ml)	37	432	446,12	252,6	0	1513	300 - 800	8,8	0,9
Folsäure(ng/ml)	35	10,1	10,64	6,05	0	36	4,8 - 13	1,9	5,8

Tabelle 21 : Anamnestische Werte und Laborwerte der Hunde mit ARD (ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like-Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = pro cent, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenz- bereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Körpergewicht (kg)	58	24	22,44	13,5	1	74			
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	65	4,	5,28	3,92	0	13			
Alter bei erstem Auftreten der Symptome (Jahre)	63	2	3,84	3,88	0	13			
Dauer Symptome bis zur Vorstellung (Monate)	61	4	12,59	26,15	1	184			
CCECAI	65	5	5,37	2,45	0	12			
Hämatokrit (l/l)	64	0,48	0,48	0,07	0,29	0,72	0,35 - 0,58	1,5	6,1
MCV (fl)	61	66	64,98	4,33	21	72	58 - 72	1,5	3,1
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	64	9,4	10,3	4,54	5,44	29,9	5,0 - 16	1,5	12,3
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	63	0,41	0,50	0,4	0,0	1,72	0,04 - 0,5	3,0	38,4
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	63	1,6	1,99	1,39	0,1	8,7	1 - 3,6	18,4	10,7
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	63	0,0	0,21	0,76	0	5,9	0 - 0,5	0,0	7,6
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	63	6,5	7,25	4,05	2,4	22,7	3,0 - 9	4,6	20,0
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	63	0,26	0,41	0,56	0	3,56	0,04 - 0,6	18,4	20,0
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	63	0,00	0,01	0,04	0	0,23	0 - 0,04	0,0	6,1
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	63	307	321,72	131,27	3	854	150 - 500	6,1	7,6
ALT (U/l)	62	41	113,05	333,05	5	2445	18 - 110	6,1	13,8
AP (U/l)	62	59	171,52	610,59	16	4723	13 - 152	0,0	10,7
Bilirubin (µmol/l)	59	2,00	2,52	1,83	0,17	9,4	0 - 5,26	0,0	7,6
SGS präprandial (µmol/l)	19	5,8	8,56	7,81	0	34	0 - 18,5	0,0	1,5

SGS postprandial (µmol/l)	5	18,9	23,66	15,82	8,6	43,2	0 - 18,5	0,0	4,6
α-Amylase (U/l)	33	697	726,09	475,43	10	2848	346 - 1323	4,6	1,5
Lipase (U/l)	33	202	406,79	752,95	5	4255	74 - 857	3,0	3,0
Cholesterol (mmol/l)	33	5,73	5,92	2,02	2,44	13	3,51 - 9,51	6,1	1,5
Triglyceride (mmol/l)	34	0,53	1,02	2,3	0,22	3,5	0,31 - 2,83	4,6	3,1
Eiweiß (g/l)	63	63,8	65,13	9,2	40,7	99,7	55,5 - 77,6	7,6	9,2
Albumin (g/l)	64	36,4	35,94	5,46	19,2	47,6	31,3 - 43	12,3	10,7
Harnstoff (mmol/l)	61	6,50	7,39	3,79	2,2	20,00	3,52 - 10,78	7,6	12,3
Kreatinin (µmol/l)	61	82	85,60	33,42	1,8	201	44 - 125	4,6	7,6
Glukose (mmol/l)	61	5,40	5,38	0,78	3,18	7,21	3,33 - 6,27	1,5	13,8
Natrium (mmol/l)	62	144	144,18	33,9	138	152	146 - 165	66,1	0,0
Kalium (mmol/l)	62	4,2	4,23	0,5	3,5	5,7	3,5 - 5,6	0,0	3,1
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	39	1,28	1,27	0,07	1,09	1,4	1,2 - 1,4	6,1	1,5
Phosphat (mmol/l)	59	1,30	1,29	0,38	0,45	2,4	0,86 - 2,01	9,2	3,1
Chlorid (mmol/l)	61	111	111,29	6,41	82,8	131	105 - 118	4,6	9,2
TLI (µg/l)	29	15,7	17,93	9,85	4,8	49	8,5 - 35	7,6	3,1
cPLI (µg/l)	5	29	36,40	16,55	29	66	0 - 200	0,0	0,0
Cobalamin (pg/ml)	21	305	409,71	250,35	87	874	300 - 800	15,3	3,1
Folsäure(ng/ml)	20	11,5	11,59	4,35	4,4	19,6	4,8 - 13	1,5	10,7

Tabelle 22 : Anamnestische Werte und Laborwerte der Hunde mit SRD (SRD = steroidresponsiver Durchfall, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like-Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = prozent, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenzbereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Körpergewicht (kg)	37	18	21,27	14,2	2	51			
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	38	6,0	5,84	3,61	0,3	13			
Alter bei erstem Auftreten der Symptome (Jahre)	35	4,0	4,47	3,68	0,3	13			
Dauer Symptome bis zur Vorstellung (Monate)	36	3	7,42	10	1	48			
CCECAI	38	6	5,71	2,07	0	11			
Hämatokrit (l/l)	38	0,47	0,45	0,08	0,22	0,63	0,35 - 0,58	10,5	5,2
MCV (fl)	35	66	67	2,14	63,70	72	58 - 72	0,0	0,0
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	38	10,2	12,2	6,63	3,90	33,7	5,0 - 16	2,6	21,1
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	37	0,50	0,66	0,66	0,00	3,23	0,04 - 0,5	10,5	44,7
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	37	1,1	1,9	3,45	0,19	21,0	1 - 3,6	39,4	7,8
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	37	0,0	0,16	0,33	0,00	1,7	0 - 0,5	0,0	7,8
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	37	7,2	9,47	6,45	2,0	32,6	3,0 - 9	5,2	39,4
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	37	0,15	0,30	0,36	0,00	1,47	0,04 - 0,6	26,3	18,4
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	37	0,00	0,02	0,05	0,00	0,19	0 - 0,04	0,0	13,1
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	38	335	340,50	137,76	119	700	150 - 500	5,2	15,7
ALT (U/l)	34	41	71,03	91,2	13	444	18 - 110	7,8	10,5
AP (U/l)	36	83	159,14	199,81	8	926	13 - 152	2,6	23,6
Bilirubin (µmol/l)	35	1,65	1,97	1,65	0,10	8,21	0 - 5,26	0,0	5,2
SGS präprandial (µmol/l)	16	5,6	9,01	11,36	0,0	47,6	0 - 18,5	0,0	2,6

SGS postprandial (µmol/l)	8	17,8	246,31	651,28	1,0	1858,0	0 - 18,5	0,0	7,8
α-Amylase (U/l)	22	751	858,36	461,16	117	2190	346 - 1323	5,2	7,8
Lipase (U/l)	22	289	803,61	1082,63	23	3575	74 - 857	7,8	13,1
Cholesterol (mmol/l)	18	4,70	15,79	47,49	1,67	206,00	3,51 - 9,51	7,8	2,6
Triglyceride (mmol/l)	18	0,61	0,98	0,81	0,29	3,05	0,31 - 2,83	5,2	2,6
Eiweiß (g/l)	35	64,4	60,47	12,22	28,0	76,0	55,5 - 77,6	26,3	0,0
Albumin (g/l)	36	33,1	31,26	8,82	9,7	43,4	31,3 - 43	26,3	2,6
Harnstoff (mmol/l)	35	5,3	9,18	14,51	2,4	84,0	3,52 - 10,78	21,0	10,5
Kreatinin (µmol/l)	35	74	71,21	18,97	30	110	44 - 125	13,1	0,0
Glukose (mmol/l)	33	5,62	5,74	1,19	3,03	9,60	3,33 - 6,27	2,6	13,1
Natrium (mmol/l)	34	145	144,59	3,96	136	153	146 - 165	52,6	0,0
Kalium (mmol/l)	35	4,2	4,28	0,58	3,1	5,7	3,5 - 5,6	7,8	2,6
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	16	1,24	1,22	0,1	1,1	1,3	1,2 - 1,4	13,1	0,0
Phosphat (mmol/l)	33	1,28	1,35	0,62	0,57	4,30	0,86 - 2,01	10,5	2,6
Chlorid (mmol/l)	34	112	111,85	5,55	98	125	105 - 118	7,8	7,8
TLI (µg/l)	17	15,4	24,99	32,08	8,0	144,0	8,5 - 35	7,8	2,6
cPLI (µg/l)	4	209	236,75	214,97	29	500	0 - 200	0,0	5,2
Cobalamin (pg/ml)	21	339	361,71	185,85	62	662	300 - 800	21,0	0,0
Folsäure (ng/ml)	17	10,1	13,41	8,47	4,7	34,0	4,8 - 13	2,6	21,0

Tabelle 23: Anamnestiche Werte und Laborwerte der Hunde mit GI-LYM (GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like-Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = pro cent, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenz- bereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Körpergewicht (kg)	6	9	14,83	12,67	5	51			
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	7	9	7,71	2,63	5	13			
Alter bei erstem Auftreten der Symptome (Jahre)	7	8	6,71	3,9	0,3	13			
Dauer Symptome bis zur Vorstellung (Monate)	7	2	4,43	5,09	1	48			
CCECAI	7	8	6,71	2,56	2	11			
Hämatokrit (l/l)	7	0,31	0,36	0,11	0,20	0,63	0,35 - 0,58	57,1	0,0
MCV (fl)	6	67	66,02	4,26	58	72	58 - 72	0,0	0,0
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	7	0,3	16,77	9,89	5,8	33,7	5,0 - 16	0,0	42,8
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	7	0,18	0,69	1,34	0,00	3,23	0,04 - 0,5	28,5	28,5
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	7	1,7	2,00	4,46	0,6	21,0	1 - 3,6	42,8	28,5
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	7	0,2	0,78	1,2	0,0	1,7	0 - 0,5	0,0	28,5
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	7	11,5	13,16	6,83	4,6	32,6	3,0 - 9	0,0	71,4
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	7	0,18	0,14	0,15	0,00	1,47	0,04 - 0,6	42,8	0,0
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	0 - 0,04	0,0	0,0
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	7	239	276,79	179,58	87	700	150 - 500	28,5	14,2
ALT (U/l)	7	33	467,43	1137,56	26	444	18 - 110	0,0	14,2
AP (U/l)	7	95	227,29	346,76	35	926	13 - 152	0,0	42,8
Bilirubin (µmol/l)	7	3,72	8,39	10,76	0,13	8,21	0 - 5,26	0,0	42,8
SGS präprandial (µmol/l)	2	2,8	2,80	3,39	0,4	47,6	0 - 18,5	0,0	0,0

SGS postprandial (µmol/l)	0						0 - 18,5		
α-Amylase (U/l)	4	607	602,25	449,73	47	2190	346 - 1323	14,2	0,0
Lipase (U/l)	4	251	573,75	765,7	79	3575	74 - 857	0,0	14,2
Cholesterol (mmol/l)	3	5,53	5,83	0,86	5,15	206,00	3,51 - 9,51	0,0	0,0
Triglyceride (mmol/l)	3	0,66	0,73	0,44	0,33	3,05	0,31 - 2,83	0,0	0,0
Eiweiß (g/l)	7	53,8	52,06	11,09	27,9	76,0	55,5 - 77,6	57,4	0,0
Albumin (g/l)	7	28,9	27,55	8,12	13,2	43,4	31,3 - 43	71,4	0,0
Harnstoff (mmol/l)	7	5,93	6,57	2,17	3,27	84,00	3,52 - 10,78	14,2	0,0
Kreatinin (µmol/l)	7	59	61,57	23,06	33	110	44 - 125	28,5	0,0
Glukose (mmol/l)	7	4,73	4,91	0,57	4,20	9,60	3,33 - 6,27	0,0	0,0
Natrium (mmol/l)	7	143	142,43	4,43	136	153	146 - 165	71,4	0,0
Kalium (mmol/l)	6	4,6	4,87	1,14	3,5	5,7	3,5 - 5,6	0,0	14,2
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	5	1,24	1,35	0,32	1,06	1,37	1,2 - 1,4	14,2	14,2
Phosphat (mmol/l)	7	1,22	1,29	0,29	0,92	4,30	0,86 - 2,01	0,0	0,0
Chlorid (mmol/l)	7	109	109,96	4,08	105	125	105 - 118	0,0	0,0
TLI (µg/l)	0						8,5 - 35		
cPLI (µg/l)	0						0 - 200		
Cobalamin (pg/ml)	0						300 - 800		
Folsäure(ng/ml)	0						4,8 -13		

Tabelle 24: Anamnestische Werte und Laborwerte der Hunde mit systemischer Erkrankung (MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, ALT = Alanin-Amino-Transferase, AP = Alkalische-Phosphatase, SGS = Serumgallensäuren, TLI = Trypsin-like-Immunoreactivity, cPLI = canine Pankreas-Lipase, SD = Standardabweichung, n = Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, < = kleiner als, > = größer als, % = pro cent, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes)

Parameter	n	Median	Mittelwert	SD ±	Minimum	Maximum	Referenz- bereich	Anzahl % < Referenzbereich	Anzahl % > Referenzbereich
Körpergewicht (kg)	73	20	21,30	13,21	2	75			
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	73	7	6,61	4,15	1	14			
Alter bei erstem Auftreten der Symptome (Jahre)	73	6	5,81	4,14	0,3	14			
Dauer Symptome bis zur Vorstellung (Monate)	73	2	5,39	11,98	0,5	98			
CCECAI	73	6	6,27	2,56	0,0	13			
Hämatokrit (l/l)	73	0,46	0,45	0,08	0,21	0,67	0,35 - 0,58	11,5	3,1
MCV (fl)	73	66	65,57	3,78	21	76	58 - 72	3,1	1,0
Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	73	10,4	12,56	7,04	3,1	37,2	5,0 - 16	6,3	23,1
Monozyten (x 10 ⁹ /l)	73	0,46	0,58	0,5	0,00	2,57	0,04 - 0,5	7,3	36,8
Lymphozyten (x 10 ⁹ /l)	73	1,3	1,68	1,23	0,0	7,9	1 - 3,6	28,4	6,3
Stabkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	73	0,1	0,36	1,11	0,0	9,5	0 - 0,5	0,0	12,6
Segmentkernige, neutrophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	73	7,9	10,42	8,4	0,1	57,7	3,0 - 9	4,2	35,7
Eosinophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	73	0,11	0,29	0,55	0,00	3,44	0,04 - 0,6	0,0	13,6
Basophile Granulozyten (x 10 ⁹ /l)	73	0,00	0,01	0,04	0,00	0,29	0 - 0,04	0,0	6,3
Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	73	331	350,84	136,62	31	770	150 - 500	4,2	11,5
ALT (U/l)	73	40	60,86	74,64	8	571	18 - 110	6,3	11,5
AP (U/l)	73	75	122,56	126,1	12	744	13 - 152	2,1	24,2
Bilirubin (µmol/l)	73	2,00	3,72	9,99	0,12	87,70	0 - 5,26	0,0	5,2
SGS präprandial (µmol/l)	41	6,7	12,37	20,59	0,0	124,6	0 - 18,5	0,0	7,3

SGS postprandial (µmol/l)	8	13,2	21,31	22,69	1,5	70,3	0 - 18,5	0,0	3,1
α-Amylase (U/l)	54	737	848,70	546,73	4	3073	346 - 1323	3,1	6,3
Lipase (U/l)	56	243	558,77	1128,13	7	7851	74 - 857	6,3	7,3
Cholesterol (mmol/l)	46	4,89	11,41	32,24	1,31	205,00	3,51 - 9,51	11,5	4,2
Triglyceride (mmol/l)	44	0,56	0,70	0,67	0,25	4,71	0,31 - 2,83	3,1	1,0
Eiweiß (g/l)	73	61,6	58,70	12,59	21,6	80,3	55,5 - 77,6	29,4	2,1
Albumin (g/l)	73	34,13	31,82	8,39	7,83	55,06	31,3 - 43	37,8	3,1
Harnstoff (mmol/l)	73	5,42	7,07	9,77	1,22	70,90	3,52 - 10,78	18,9	7,3
Kreatinin (µmol/l)	73	70	79,60	77,68	8	748	44 - 125	11,5	5,2
Glukose (mmol/l)	73	5,30	5,52	1,18	2,63	11,80	3,33 - 6,27	2,1	12,6
Natrium (mmol/l)	73	143	143,07	5,3	115	154	146 - 165	58,9	0,0
Kalium (mmol/l)	73	4,3	4,32	0,65	3,1	6,2	3,5 - 5,6	7,3	3,1
Ionisiertes Kalzium (mmol/l)	52	1,25	1,22	0,15	0,55	1,47	1,2 - 1,4	17,8	3,1
Phosphat (mmol/l)	73	1,26	1,41	0,81	0,62	7,66	0,86 - 2,01	4,2	5,2
Chlorid (mmol/l)	73	111	112,53	11,80	89	196	105 - 118	9,4	14,7
TLI (µg/l)	24	8,0	12,08	12,31	1,0	51,0	8,5 - 35	13,6	1,1
cPLI (µg/l)	4	206	200,75	136,08	29	361	0 - 200	0,0	2,1
Cobalamin (pg/ml)	28	251	319,79	292,52	68	1660	300 - 800	17,8	1,1
Folsäure(ng/ml)	24	8,2	9,00	4,08	3,0	15,8	4,8 - 13	4,2	5,2

Die Geschlechterverteilung innerhalb und zwischen den Gruppen ist in Tabelle 25 zu sehen. Bei den Patienten mit SRD waren die männlichen intakten Hunde im Vergleich zu den anderen Gruppen überrepräsentiert ($p = 0,041$).

Mischlinge waren im Vergleich zu Rassehunden in allen Gruppen, bis auf die ARD Hunde, am häufigsten vertreten (FRD = 25% (26/102), ARD = 18 % (12/65), SRD = 13 % (5/38), GI-LYM 57 % (5/7), systemische Erkrankung = 30 % (22/73)). Bei den antibiotikaresponsiven Hunden war der Deutsche Schäferhund häufiger als Mischlinge vertreten. Häufig vertretene Rassen in den Gruppen waren der Deutsche Schäferhund (FRD = 8 % (9/102), ARD = 20 % (13/65), SRD = 7 % (3/38), systemische Erkrankung = 14 % (10/73), der Golden Retriever (FRD = 7 % (7/102)), der Collie (ARD = 9 % (6/65)) und der Rottweiler (SRD = 11 % (4/38)).

Daten über das Körpergewicht zwischen den Diagnosegruppen sind in Tabelle 20 – 24 dargestellt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Körpergewicht zwischen den verschiedenen Gruppen, ($p = 0,370$).

Tabelle 25: Geschlechterverteilung der Hunde der verschiedenen Diagnosegruppen (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 102		ARD n = 65		SRD n = 38		GI-LYM n = 7		Systemische Erkrankung n = 73		
Geschlecht	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Männlich gesamt	54/102	53 %	36/65	55 %	21/38	55 %	3/7	43 %	45/73	61 %	> 0,05
Kastriert	14/102	14 %	12/65	18 %	2/38	5 %	2/7	29 %	15/73	20 %	> 0,05
Intakt	40/102	39 %	24/65	37 %	19/38	50 %	1/7	14 %	30/73	41 %	0,041
Weiblich gesamt	48/102	47 %	29/65	45 %	17/38	45 %	4/7	57 %	29/73	39 %	> 0,05
Kastriert	32/102	31 %	16/65	25 %	10/38	26 %	3/7	43 %	15/73	20 %	> 0,05
Intakt	16/102	16 %	13/65	20 %	7/38	18 %	1/7	14 %	14/73	19 %	> 0,05

2.2. Anamnestische Informationen

Die Daten über das Alter beim ersten Auftreten der Symptome, die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung und die Lokalisation des Durchfalls wurden unter den verschiedenen Gruppen verglichen. Die Daten über das Alter beim ersten Auftreten der Symptome, sowie die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung sind in den Tabellen 20 – 24 dargestellt. Es wurden keine Unterschiede bezüglich des Alters beim ersten Auftreten der Symptome zwischen den Gruppen festgestellt.

Die Patienten der ARD-Gruppe (Median: 4,0 Monate, Range: 1 – 184 Monate) wurden signifikant später nach erstem Auftreten der Symptome vorgestellt als die Patienten mit einer sonstigen Diagnose (Median: 2,0 Monate, Range: 0,5 – 98,0) ($p = 0,015$). Die Gruppenvergleiche sind in Abbildung 3 dargestellt.

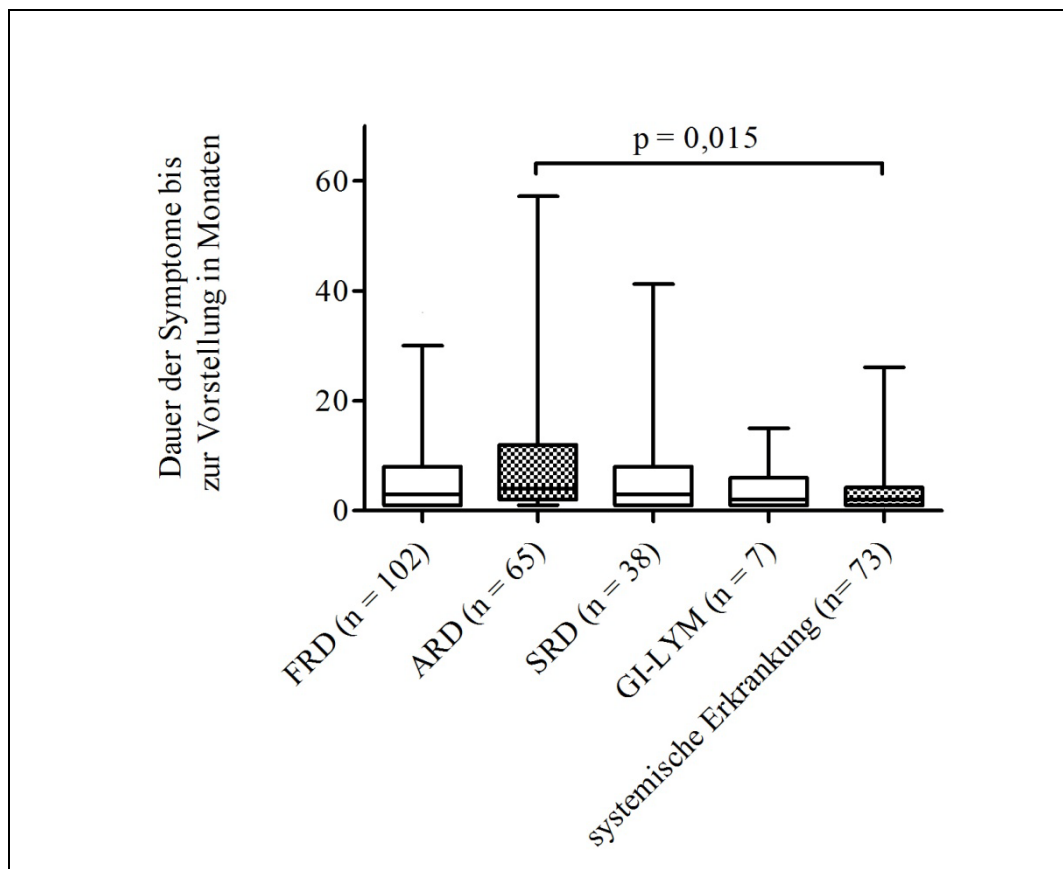


Abbildung 3: In der Abbildung ist die Dauer der Symptome bis zur Vorstellung in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

Die Lokalisationen des Durchfalls wurden unter den verschiedenen Gruppen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt. Es wurde keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

2.2.1. Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen

Die Ergebnisse aus der Analyse der Daten über den CCECAI in den verschiedenen Gruppen sind in Abbildung 4 dargestellt. Mittelwert, Median, Range, und SD sind in Tabellen 20 – 24 zu sehen. Hunde mit FRD wurden seltener in die Kategorie „Krankheitsschweregrad schwer“ (CCECAI 9 – 13 Punkte) im Vergleich zu den restlichen Diagnosegruppen eingestuft ($p = 0,005$).

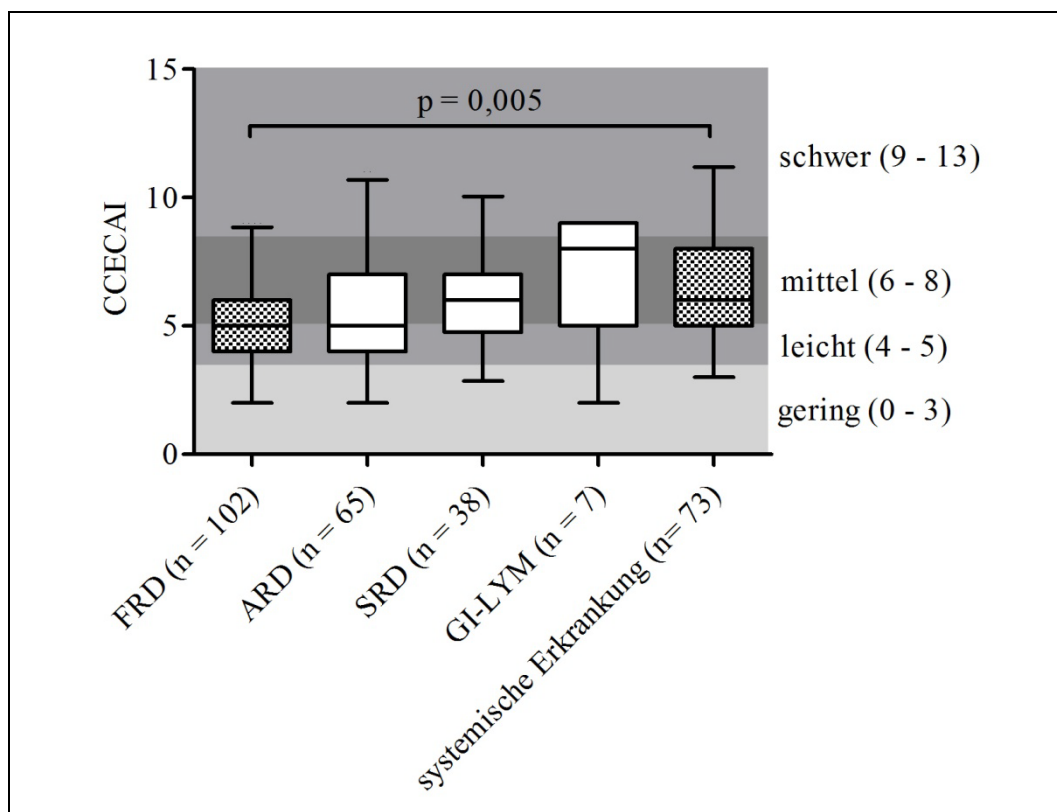


Abbildung 4: In der Abbildung ist der Krankheitsschweregrad nach dem klinischen Aktivitätsindex für chronische Darmerkrankungen des Hundes (= CCECAI) in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

Tabelle 26: Lokalisation des Durchfalls bei den verschiedenen Diagnosegruppen im Vergleich (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

Lokalisation	FRD n = 102		ARD n = 65		SRD n = 38		GI-LYM n = 7		Systemische Erkrankung n = 73		p-Wert
	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	
Dünndarm	32/102	31 %	25/65	38 %	14/38	37 %	1/7	14 %	30/73	41 %	> 0,05
Dickdarm	32/102	31 %	18/65	28 %	8/38	21 %	3/7	43 %	18/73	24 %	> 0,05
Mischform	26/102	25 %	15/65	23 %	16/38	42 %	2/7	29 %	15/73	21 %	> 0,05
Kein Durchfall, nur Erbrechen	12/102	12 %	7/65	11 %	0/38	0 %	1/7	14 %	10/73	14 %	> 0,05

2.3. **Klinische Untersuchung**

Der Vergleich des BCS zwischen den Patienten der verschiedenen Diagnosegruppen zum Zeitpunkt der Vorstellung ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). In allen Gruppen, außer den GI-LYM-Patienten, war der größte Teil der Patienten normalgewichtig: FRD = 72 % (73/102), ARD = 63 % (41/65), SRD = 84 % (32/38), GI-LYM = 43 % (3/7), systemische Erkrankung = 79 % (58/73). Magere Patienten kamen in folgender Häufigkeit in den verschiedenen Gruppen vor: FRD = 20 % (20/102), ARD = 34 % (22/65), SRD = 16 % (6/38), GI-LYM = 43 % (4/7), systemische Erkrankung = 47 % (34/73). Adipöse Patienten waren in allen Gruppen selten vertreten: FRD = 9 % (9/102), ARD = 3 % (2/65), SRD = 0 % (0/38), GI-LYM = 0 % (0/7), systemische Erkrankung = 4 % (3/73).

Die Palpation des Abdomens schien bei der Erstuntersuchung der Patienten der verschiedenen Gruppen selten schmerzhaft (FRD = 24 % (24/102), ARD = 15 % (10/65), SRD = 21 % (8/38), GI-LYM = 43 % (3/7), systemische Erkrankung = 32 % (23/73)). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

2.4. **Laborparameter**

Zwischen den Hunden der verschiedenen Diagnosegruppen wurden Ergebnisse aus Blutbild, Blutgasanalyse und Serumprofil verglichen. Bei den Blutwerten wurden jeweils Mittelwert und Median, sowie der Range ermittelt. Jeder Median der verschiedenen Parameter der Diagnosegruppen lag im Referenzbereich. Die Werte aus den Blutuntersuchungen sind in den Tabellen 20 – 24 zu sehen.

Hunde mit GI-LYM wiesen einen signifikant niedrigeren Hämatokrit auf als die Gruppe mit FRD ($p = 0,004$). Hunde mit FRD zeigten signifikant höhere Zahlen der eosinophilen Granulozyten im Blut als Hunde mit einer systemischen Erkrankung ($p = 0,009$). Bezüglich der Konzentration des Gesamteiweißes zeigte sich, dass die Hunde mit GI-LYM statistisch signifikant niedrigere Gesamteiweißwerte aufwiesen als die Hunde mit ARD ($p = 0,019$). Des Weiteren hatten Hunde mit SRD, GI-LYM und systemischer Erkrankung signifikant niedrigere Albuminkonzentration als Hunde mit FRD ($p < 0,001$), und die Hunde mit systemischen Erkrankungen wiesen signifikant niedrigere Albuminkonzentration auf als die Hunde mit ARD ($p < 0,001$). In den

Abbildungen 5 – 8 sind signifikant unterschiedliche Laborparameter im Gruppenvergleich dargestellt.

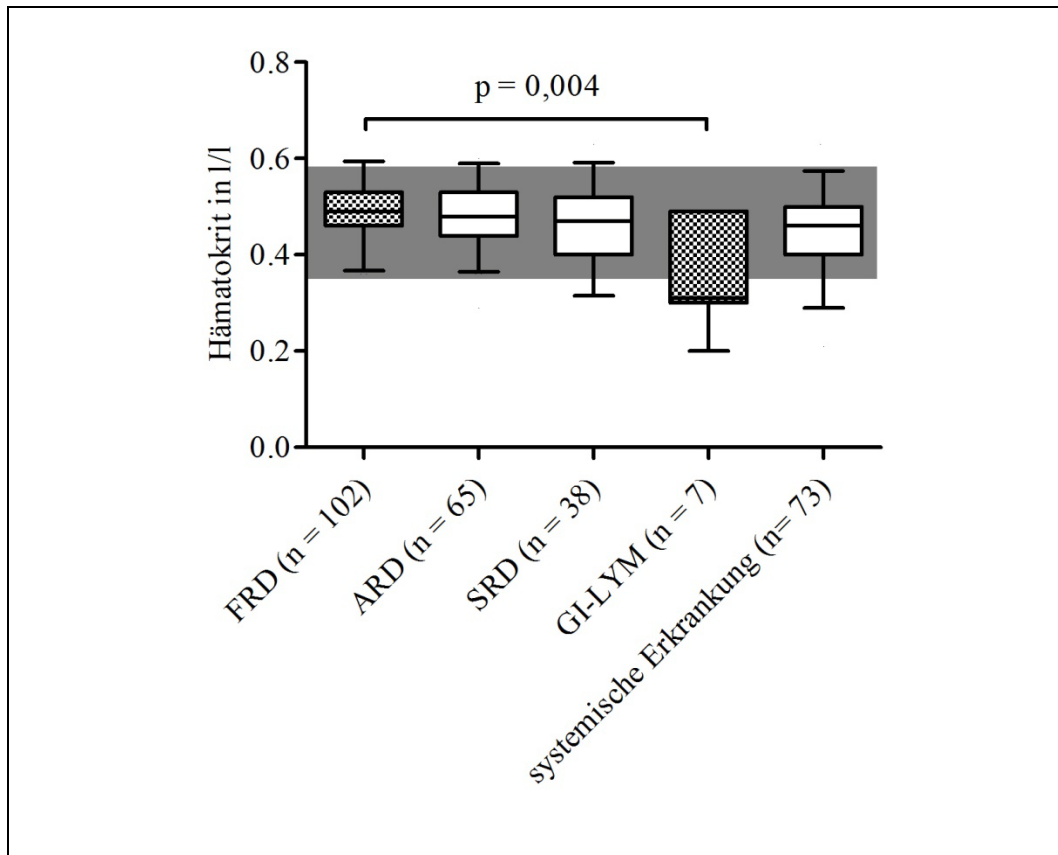


Abbildung 5: In der Abbildung ist der Hämatokrit in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 - 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, der Referenzbereich des Laborwertes ist grau hinterlegt, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

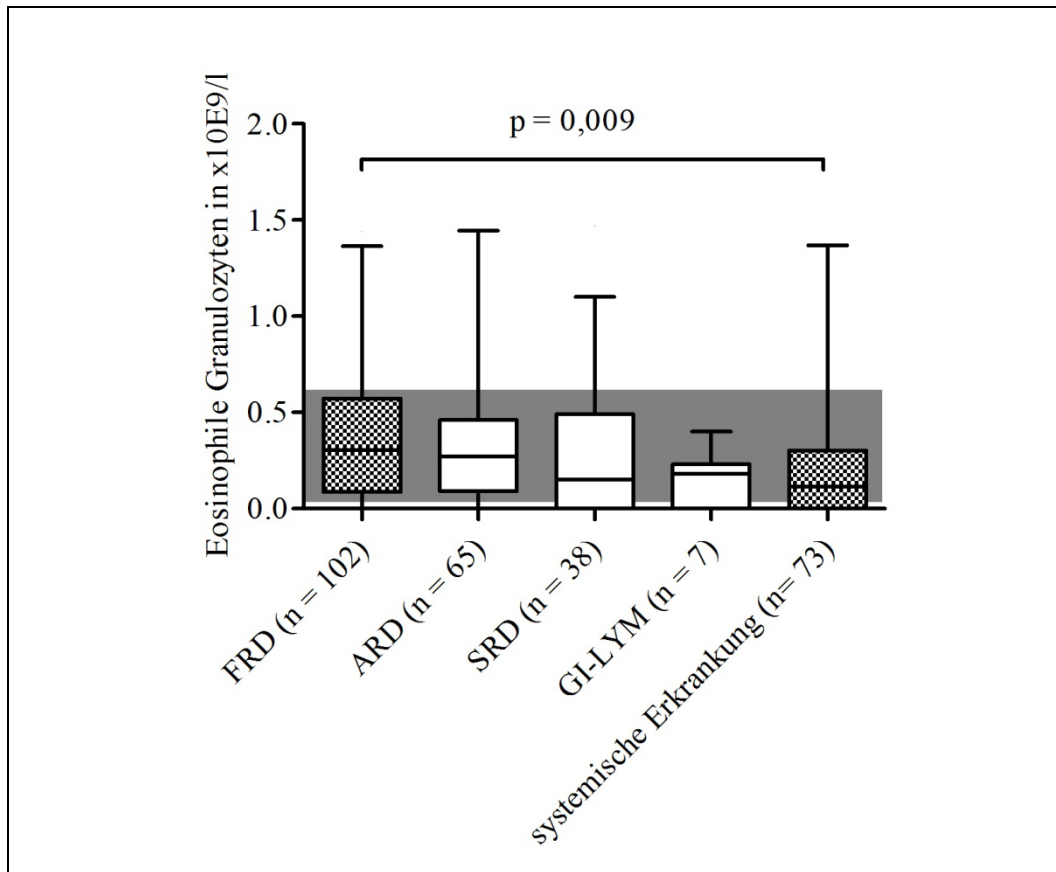


Abbildung 6: In der Abbildung ist die Anzahl der eosinophilen Granulozyten in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, der Referenzbereich des Laborwertes ist grau hinterlegt, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

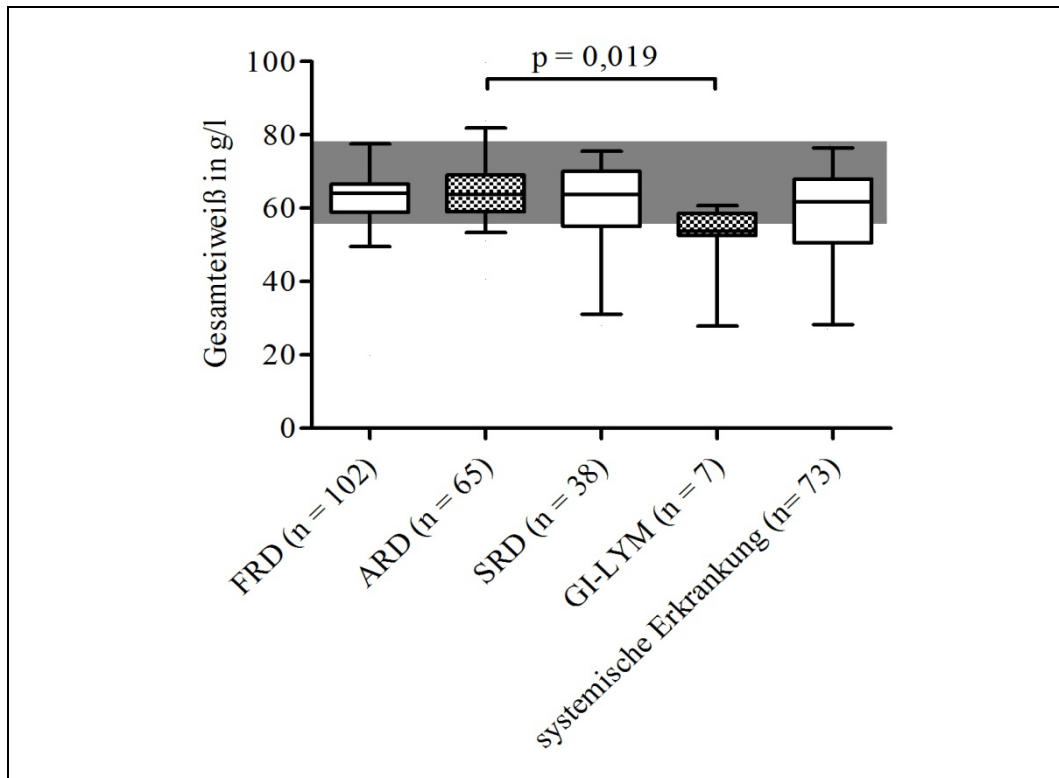


Abbildung 7: In der Abbildung ist die Konzentration des Gesamteiweißes in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, der Referenzbereich des Laborwertes ist grau hinterlegt, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

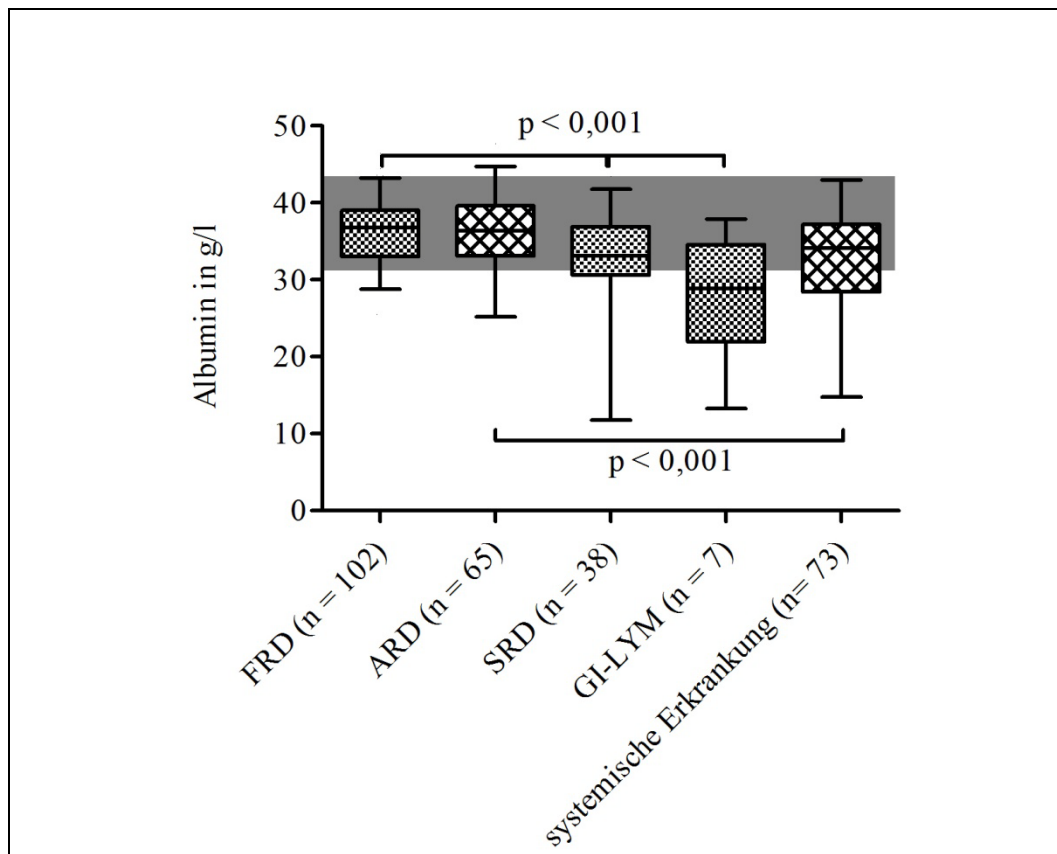


Abbildung 8: In der Abbildung ist die Konzentration des Albumins in Boxplots vergleichend zwischen den Diagnosegruppen dargestellt (Whiskers 5 – 95 %, schraffiert sind die jeweils signifikant unterschiedlichen Gruppen, der Referenzbereich des Laborwertes ist grau hinterlegt, FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde)

2.5. Ultraschalluntersuchung

Die ultrasonographisch festgestellten Veränderungen im Dünndarm bei den Hunden der verschiedenen Diagnosegruppen sind in Tabelle 27 dargestellt. Signifikant seltener wurden bei Hunden mit SRD keine Veränderungen gefunden ($p = 0,013$). Diffuse Veränderungen ohne Wandschichtverlust waren bei Hunden mit SRD gegenüber den anderen Gruppen überrepräsentiert ($p = 0,004$).

2.6. Endoskopie und Probelaparotomie

Dünndarmbiopsien wurden bei Hunden mit FRD in 27 % (28/102), bei ARD-Patienten in 46 % (30/65), bei Hunden mit SRD in 38 % (25/38), bei Hunden mit GI-LYM in 86 % (6/7), bei Hunden mit systemischen Erkrankungen in 60 % (44/73) entnommen. In der Regel wurden diese endoskopisch entnommen. Jedoch

wurden bei Hunden mit FRD in 25 % (7/28), bei Hunden mit ARD 10 % (3/30), bei Hunden mit SRD in 12 % (3/25), bei Patienten mit GI-LYM in 17 % (1/6) und bei Hunden mit systemischer Erkrankung in 16 % der Fälle (7/44) der Biopsien im Rahmen einer Laparotomie entnommen. Über die endoskopisch sichtbaren Veränderungen des Dünndarms bei den Patienten der verschiedenen Gruppe gibt Tabelle 28 Aufschluss. Signifikant häufiger als bei den restlichen Gruppen, wurden bei den Hunden mit ARD endoskopisch milde Veränderungen diagnostiziert ($p = 0,013$).

2.7. Histologische Untersuchung

Die Häufigkeit der verschiedenen Entzündungstypen in den verschiedenen Diagnosegruppen ist in Tabelle 29 dargestellt. Alle Dünndarmbiopsien wurden histologisch bewertet und ein Entzündungstyp dokumentiert. Hinsichtlich der Häufigkeit eines Entzündungstyp, konnten zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen keine signifikanten Unterschiede herausgestellt werden.

Eine Übersicht über den histologisch beurteilten Schweregrad der Entzündung in Dünndarmbiopsien gibt Tabelle 30 Auskunft. Bei Hunden mit SRD wurde häufiger als bei den Hunden der anderen Gruppen eine hochgradige Entzündung festgestellt ($p = 0,034$), dies war allerdings nach korrigiertem p -Wert (korrigierte Signifikanz bei $p < 0,017$) nicht signifikant. Sonst konnten zwischen den Gruppen bezüglich der histologischen Entzündungsgrade keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden.

Tabelle 27: Ultrasonographisch festgestellten Veränderungen im Dünndarm bei den Hunden der verschiedenen Diagnosegruppen
(FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 57		ARD n = 45		SRD n = 28		GI-LYM n = 6		Systemische Erkrankung n = 64		
Veränderung	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Keine Veränderung	50/57	88 %	38/46	85 %	16/28	57 %	1/6	17 %	49/64	77 %	0,013
Lokale Veränderungen	2/57	4 %	1/46	2 %	2/28	7 %	2/6	33 %	8/64	13 %	> 0,05
Diffus, ohne Wandschichtverlust	4/57	7 %	5/46	11 %	8/28	29 %	2/6	33 %	4/64	6 %	0,004
Diffus, mit Wandschichtverlust	1/57	1 %	1/46	2 %	2/28	7 %	1/6	17 %	3/64	4 %	> 0,05

Tabelle 28: Endoskopische Veränderungen der Dünndarmschleimhaut von Patienten der verschiedenen Diagnosegruppen
(FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 21		ARD n = 27		SRD n = 22		GI-LYM n = 5		Systemische Erkrankung n = 37		
Grad der Veränderungen	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Keine Veränderungen	6/21	29 %	5/27	19 %	7/22	32 %	1/5	20 %	9/37	24 %	> 0,05
Mild	8/21	59 %	16/27	59 %	5/22	23 %	2/5	40 %	12/37	32 %	0,013
Mittelgradig	5/21	22 %	6/27	22 %	5/22	23 %	1/5	20 %	9/37	24 %	>0,05
Hochgradig	2/21	10 %	0/27	0 %	5/22	23 %	1/5	20 %	7/37	19 %	0,160

Tabelle 29: Häufigkeit der histologischen Entzündungstypen in Dünndarmbiopsien von Patienten in der verschiedenen Diagnosegruppen
(FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 28		ARD n = 30		SRD n = 25		GI-LYM n = 5		Systemische Erkrankung n = 44		
Entzündungs-typ	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Keine Entzündung	3/28	11 %	1/30	3 %	0/25	0 %	0/5	0 %	0/44	0 %	0,668
Lymphozytär	3/28	11 %	1/30	3 %	1/25	4 %	0/5	0 %	1/44	33 %	0,220
Lymphoplasmazellulär	21/28	75 %	24/30	80 %	21/25	84 %	4/5	67 %	2/44	67 %	> 0,05
Eosinophil	1/28	4 %	4/30	13 %	3/25	12 %	0/5	0 %	11/44	0 %	0,034
Unspezifisch	0/28	0 %	0/30	0 %	0/25	0 %	0/5	0 %	0/44	0 %	> 0,05

Tabelle 30: Häufigkeit der histologischen Entzündungsgrade in Dünndarmbiopsien von Patienten in der verschiedenen Diagnosegruppen
(FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 28		ARD n = 30		SRD n = 25		GI-LYM n = 5		Systemische Erkrankung n = 44		
Entzündungs-grad	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Keine Entzündung	2/28	7 %	1/30	1 %	0/25	0 %	1/5	17 %	4/44	9 %	0,668
Mild	10/28	36 %	11/30	11 %	4/25	16 %	0/5	0 %	10/44	23 %	0,220
Mittelgradig	13/28	46 %	14/30	47 %	11/25	44 %	3/5	50 %	19/44	43 %	> 0,05
Hochgradig	3/28	11 %	4/30	4 %	10/25	40 %	2/5	23 %	11/44	25 %	0,034

2.8. Therapie

Mit welchen Diäten die Hunde der FRD Gruppe therapiert wurden, ist in Tabelle 31 zu sehen. Mit welchen Antibiotika die Hunde mit ARD therapiert wurden ist in Tabelle 32 aufgeschlüsselt. Über die immunsuppressive Therapie der Hunde mit SRD gibt Tabelle 33 Aufschluss.

Tabelle 31: Therapie der Hunde mit FRD mit verschiedenen Diäten
(FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, % = pro cent) (n = 102)

Fütterungsart	Anzahl	Anzahl %
nicht hypoallergen kommerziell	5/102	5 %
nicht hypoallergen selbstgekocht	3/102	3 %
hypoallergen kommerziell	80/102	78 %
hypoallergen selbstgekocht	14/102	14 %

Tabelle 32: Therapie der Hunde mit ARD mit verschiedenen Antibiotika
(ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, *Sonstige Antibiotika: Amoxicillin-Clavulansäure, Oxitetrazyklin und Enrofloxacin, % = pro cent) (n = 65)

Antibiotikum	Anzahl	Anzahl %
Metronidazol	41/65	63 %
Tylosin	11/65	17 %
Sonstige Antibiotika*	22/65	34 %

Tabelle 33: Therapie der Hunde mit SRD mit verschiedenen Immunsuppressiva und Dosierungen (SRD = steroidresponsiver Durchfall, sonstige Immunsuppressiva*: Cyclosporin, Azathioprin, Sulfasalazin oder Budesonid, % = pro cent, mg/kg = Milligramm pro Kilogramm) (n = 38)

Fütterungsart	Anzahl	Anzahl %
Prednisolon < 2 mg/kg	24/38	68 %
Prednisolon ≥ 2 mg/kg	2/38	5 %
Sonstige Immunsuppressiva* (+/- Prednisolon)	28/38	74 %

2.9. Therapieerfolg

Ein Follow-up von sechs Monaten war nicht bei allen Hunden vorhanden. Bei den

Hunden der FRD-Gruppe lagen in 96 % (98/102), bei den Hunden mit ARD in 98 % (64/65), bei den Hunden mit SRD in 100 % (38/38) und bei den Hunden mit GI-LYM in 71 % (5/7) der Fälle Daten über den Therapieerfolg sechs Monate nach Diagnosestellung vor. Wie viele Patienten der jeweiligen Diagnosegruppe welchen Therapieerfolg erreichten ist in Abbildung 9 zu sehen. Die genauen %-Zahlen sind in Tabelle 34 dargestellt. Signifikant häufiger gegenüber den Hunden der anderen Diagnosegruppen erreichten die Hunde mit FRD einen vollständigen Therapieerfolg ($p < 0,001$).

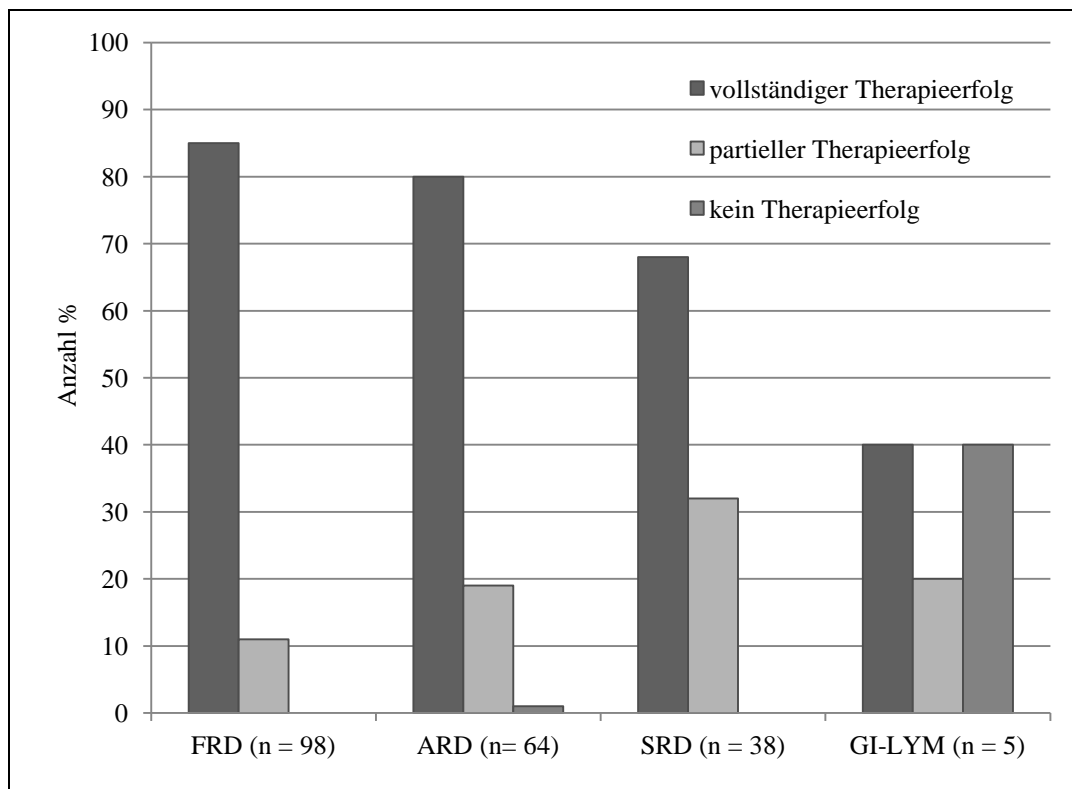


Abbildung 9: Häufigkeit des Therapieerfolges zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

Tabelle 34: Häufigkeit des Therapieerfolges zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (FRD = futtermittelresponsiver Durchfall, ARD = antibiotikaresponsiver Durchfall, SRD = steroidresponsiver Durchfall, GI-LYM = gastrointestinales Lymphom, n = Anzahl der Hunde, % = pro cent)

	FRD n = 98		ARD n = 64		SRD n = 38		GI-LYM n =5		
Therapieerfolg	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	Anzahl	Anzahl %	p-Wert
Vollständiger Therapieerfolg	87/98	89 %	51/64	80 %	26/38	68 %	2/5	40 %	< 0,001
Partieller Therapieerfolg	11/98	11 %	12/64	19 %	12/38	32 %	1/5	20 %	> 0,05
Kein Therapieerfolg	0/98	0 %	1/64	1 %	0/38	0 %	2/5	40 %	> 0,05

3. Teil 3 - Korrelationen verschiedener Parameter

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman sind in Tabelle 35 zu sehen. Von den durchgeführten 22 Vergleichen konnte eine Korrelation zwischen dem CCECAI und der Albuminkonzentration ($p < 0,001$, $r = -0,229$), dem CCECAI und der Anzahl der eosinophilen Granulozyten ($p = 0,001$, $r = -0,189$), dem CCECAI und dem Gewichtsverlust ($p < 0,001$, $r = 0,187$) und dem Alter bei Diagnosestellung und dem Schweregrad der Entzündung in der Histologie ($p < 0,001$, $r = 0,278$) nachgewiesen werden. Sonst korrelierten keine Werte signifikant. Auf eine graphische Darstellung wurde aufgrund der schwachen Korrelation (alle $r < 0,3$) verzichtet.

Tabelle 35: Korrelation ausgewählte Parameter aus Anamnese, Signalement und Laboruntersuchungen (p = p-Wert, r = Spearman-Korrelationskoeffizient, CCECAI = Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankung des Hundes, ALT = Alanin-Amino-Transferase, fett gedruckt sind die signifikanten Parameter)

Parameter	CCECAI		Ultrasonographische Veränderungen		Therapieerfolg		Endoskopische Veränderungen		Histologischer Entzündungsgrad	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Alter bei Diagnosestellung	0,022	- 0,133							< 0,001	0,278
Alter beim ersten Auftreten der Symptome									0,016	0,205
Dauer bis zur Vorstellung							0,022	-0,218		
Gewichtsverlust	< 0,001	0,187			0,021	-0,129				
Hämatokrit					0,003	0,171				
Gesamtleukozytenzahl	0,028	0,126								
Stabkernige neutrophile Granulozyten									0,019	0,194
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	0,007	0,158					0,009	0,249		
Eosinophile Granulozyten	0,001	-0,189								
Bilirubinkonzentration	0,005	0,165								
Gesamteiweißkonzentration	0,014	-0,142	0,002	- 0,226			0,003	-0,291		
Albuminkonzentration	< 0,001	-0,229					0,094	0,219	0,050	-0,163
ALT-Aktivität					0,033	-0,125				
Cobalaminkonzentration	0,025	-0,215								
Folsäurekonzentration							0,046	0,387		
Ultrasonographische Veränderungen					0,041	-0,141				
Endoskopisch sichtbaren Veränderungen	0,036	0,196	0,008	0,279						
histologischer Entzündungsgrad	0,02	0,187			0,015	-0,196				

V. DISKUSSION

Ein wesentlicher positiver Aspekt dieser retrospektiv durchgeführten Studie ist ihre große Patientenzahl. Mit den Daten von 307 Hunden stellt diese Arbeit eine der umfangreichsten Studien über chronische Enteropathien dar. Andere Studien, die sich mit chronischen gastrointestinalen Symptomen bei Hunden beschäftigten, wiesen aufgrund strenger Einschlusskriterien (z. B. aufgrund ihres prospektiven Studiendesigns) deutlich kleinere Patientenzahlen auf (70 Hunde) (ALLENSPACH et al., 2007) (80 Hunde) (CRAVEN et al., 2004).

Obwohl Patienten mit CE in der Regel nach einem ähnlichen Schema aufgearbeitet und dokumentiert (z. B. Erhebung des Krankheitsaktivitätsindex) werden, besteht auch bei dieser retrospektiven Studie gegenüber prospektiven Studien der Nachteil, dass die Dokumentation der gesammelten Daten zum Zeitpunkt der Vorstellung jedes einzelnen Patienten keinem festgelegten Protokoll unterlag. So kommt es, dass Daten teils unvollständig vorhanden sind und dass bestimmte Kriterien nur retrospektiv bewertet werden konnten. Dies könnte die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen. Allerdings sollten diese Unterschiede durch die große Patientenzahl in der statistischen Auswertung ausgeglichen werden.

Die Daten bezüglich des Signalements der Patienten decken sich weitgehend mit den Informationen aus früheren Studien. Das Signalement der Patientenpopulation wies nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zu dem der Klinikpopulation auf. Das Alter der Patientenpopulation lag in dieser Studie im Median bei 5,7 Jahren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus verschiedenen vorangegangenen Studien (JERGENS et al., 1992; CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH et al., 2007). In dieser Studie waren die Hunde der Patientenpopulation (Median: 5,7) zwar signifikant jünger als die Hunde der Klinikpopulation (Median: 6,7) ($p < 0,0001$); betrachtet man allerdings, dass die beiden Mediane der Gruppen sich lediglich um ein Jahr unterscheiden, hat diese statistische Signifikanz keine klinische Relevanz.

Dass Hunde jünger als zwei Jahre in der Patientenpopulation gegenüber der Klinikpopulation überrepräsentiert waren ($< 0,001$), spricht dafür dass chronisch gastrointestinale Erkrankungen bei einigen Patienten bereits in einem sehr jungen

Alter beginnen. Hunde aus der Patientengruppe, die älter waren als 14 Jahre, waren statistisch unterrepräsentiert; allerdings waren in dieser Altersgruppe lediglich vier Tiere, weshalb dieses Ergebnis sehr kritisch beurteilt werden sollte. Vergleicht man das Alter der verschiedenen Diagnosegruppen untereinander, zeigt sich, dass Hunde mit futtermittelresponsivem Durchfall statistisch signifikant jünger sind ($p = 0,024$) als Hunde mit sonstigen Ursachen der klinischen Symptome. Auch in der Studie von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007) war das mittlere Alter von Hunden mit futtermittelresponsiven Erkrankungen niedriger ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Patienten mit steroidresponsivem Durchfall. Futtermittelallergien, welche sich mit dermatologischen Symptomen zeigen, treten ebenfalls gehäuft bei jungen Hunden auf (LOEFFLER et al., 2004; VERLINDEN et al., 2006). Dies könnte daran liegen, dass bei jungen Hunden zum Zeitpunkt der Konfrontation mit dem Allergen das Immunsystem noch nicht vollständig ausgereift ist. So lässt sich die Hypothese von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007) bekräftigen, dass je jünger ein Hund ist, wenn dieser gastrointestinale Symptome entwickelt, die Wahrscheinlichkeit auf eine futtermittelresponsive Erkrankung wächst.

Klare Rasseprädispositionen für Enteropathien sind nur für wenige bestimmte Rassen beschrieben. Ein gehäuftes Auftreten von steroidresponsivem Durchfall wurde bei kleinen Rassen (West Highland White Terrier, Dackel, Yorkshire Terrier) beobachtet (ALLENSPACH, 2007). CRAVEN und Mitarbeiter berichteten (2004) über ein gehäuftes Auftreten von SRD bei Deutschen Schäferhunden, Golden Retrievern und West Highland White Terriern. Diese Beobachtungen konnten in dieser Studie nur teilweise bestätigt werden. Bei den Hunden mit SRD waren beispielsweise viele Deutsche Schäferhunde oder Rottweiler, aber nur wenige Yorkshire Terrier vertreten. In dieser Studie konnte aber, wie in anderen Studien (BATT et al., 1983; JOHNSTON, 1999; GERMAN et al., 2003a) ein gehäuftes Auftreten von ARD beim Deutschen Schäferhund festgestellt werden. Als Gründe hierfür werden ein relativer IgA-Mangel in der duodenalen Mukosa beim DSH diskutiert (GERMAN et al., 2000a). Die Ursachen für diesen Mangel und die Ursachen von ARD sind noch nicht genau geklärt (HALL, 2011). Bei Hunden mit ARD scheint es wahrscheinlich, dass sie aufgrund einer immunologischen Störung die endogene Bakterienflora nicht mehr tolerieren. Die bei chronischen Durchfallerkrankungen häufig eingesetzten

Antibiotika Metronidazol, Tylosin und Tetrazykline besitzen eine immunmodulatorische Wirkung. Zusätzlich könnte es durch die Antibiotika zu einer Reduktion von bestimmten intestinalen Bakteriengruppen und zu einer verminderten Anheftung der Bakterien an der Schleimhaut kommen. Durch eine geringere Stimulation des Immunsystems könnte es zu einer Abnahme einer Darmentzündung kommen. Andere Rassen, bei denen familiär gehäuft gastrointestinale Entzündungen beschrieben werden (z. B. Enteropathie bei Basenjis, Glutenintoleranz des Setters), kommen, vermutlich aufgrund regionaler Unterschiede in der Rasseverteilung, in der Klinikpopulation der Medizinischen Kleintierklinik München kaum vor.

In der Literatur wird keine Geschlechtsprädisposition beschrieben (JACOBS et al., 1990; JERGENS et al., 1992; CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH et al., 2007). Im Vergleich der Patientenpopulation mit der Klinikpopulation wurde auch in dieser Studie keine Geschlechtsprädisposition festgestellt. Warum beim Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppen die männlich intakten Tiere in der Gruppe der steroidresponsiven Tiere überrepräsentiert waren bleibt unklar. Mit dieser Studie konnte mit einer großen Patientenzahl bestätigt werden, dass, wie auch in anderen Studien gezeigt, das Signalement nur wenig Hinweise für die Einschätzung der Grundursache und Prognose einer CE liefert (CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH et al., 2007).

Parasiten stellten nur bei 1,9 % (6/307) der Hunde der Patientenpopulation die Ursache der chronischen gastrointestinalen Symptome dar. Dies mag an den immer besser werdenden Hygienezuständen und an den regelmäßig durchgeführten antiparasitären Behandlungen liegen. Von diesem Resultat sollte nur bedingt darauf geschlossen werden, dass Parasiten selten in der generellen Hundepopulation vorkommen. Denn bei den Patienten der Medizinischen Kleintierklinik handelt es sich häufig um vorbehandelte Patienten, und viele Hunde kommen aus dem städtischen Raum, wo die Ansteckungsgefahr mit Helminthen eventuell geringer ist. Trotz der seltenen Prävalenz von Parasiten sollte eine Kotuntersuchung bei einem Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen durchgeführt werden, da es sich bei einer Kotflotation um einen sehr kostengünstigen und einfachen Test zum Ausschluss von Parasiten handelt.

Die Fütterung zum Zeitpunkt der Vorstellung oder des Studienbeginns jedes

einzelnen Patienten wurde noch in keiner Studie detailliert beschrieben. In der vorliegenden Studie wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die meisten Hunde der Patientenpopulation mit einem kommerziellen nicht hypoallergenem Futter gefüttert. Beim Gruppenvergleich stellte sich heraus, dass Hunde mit antibiotikaresponsivem Durchfall bei Vorstellung in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München häufiger bereits mit einer hypoallergenem Diät gefüttert wurden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine Besserung der Symptome aufgrund eines Fütterungsversuches ausblieb, und die Hunde deswegen unter Fütterung einer Spezialdiät zur weiteren diagnostischen Aufarbeitung vorgestellt wurden. Dies zeigt, dass Tierärzte in der Regel als erste diagnostische und potentiell therapeutische Maßnahme bei Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen eine hypoallergene Diät einsetzen. Im Gegensatz dazu, bekamen Hunde mit SRD bei Vorstellung nicht so häufig eine hypoallergene Spezialdiät. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine Glukokortikosteroidgabe meist erst nach einer abgeschlossenen Versuchstherapie mit Eliminationsdiät und Antibiotika eingesetzt wird. Somit wurden vermutlich viele Hunde mit SRD bereits mit einer Eliminationsdiät behandelt; diese wurde jedoch aufgrund eines ungenügenden Ansprechens wieder abgesetzt.

ALLENSPACH und Mitarbeiter fanden 2007 in ihrer Studie heraus, dass die Hunde mit FRD signifikant häufiger mit Dickdarmdurchfallssymptomatik ($p < 0,001$) vorgestellt wurden und dass Hunde, die Steroide im Rahmen der Therapie benötigten, signifikant häufiger ($p < 0,01$) Dünndarmsymptomatik zeigten. Dies konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. In einer weiteren Studie wurde die Lokalisation des Durchfalls bei Hunden mit SRD untersucht (CRAVEN et al., 2004). Bei diesen Hunden stellte sich ebenfalls keine Signifikanz in der Lokalisation des Durchfalls zwischen den Gruppen heraus. Dies zeigt, dass bei Patienten mit chronischen Enteropathien alle Darmabschnitte betroffen sein können und dass häufig auch mehrere Darmabschnitte gleichzeitig erkrankt sind. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass chronische Darmerkrankungen sich in allen Abschnitten annähernd gleichermaßen manifestieren und dass die klinische Lokalisation des Durchfalls keine Aussagekraft über die Ursache der Erkrankung zulässt.

Der in dieser Studie angewendete Krankheitsaktivitätsindex umfasst ausschließlich anamnestisch zu erhebende Parameter. Die meisten Patienten der

Patientenpopulation erreichten einen leicht- (4 – 5) bis mittelgradigen (6 – 8) Krankheitsschweregrad nach dem in dieser Studie angewendeten CCECA-Index. Beim Vergleich zwischen den Diagnosegruppen, wiesen lediglich die FRD-Hunde signifikant seltener eine schwergradige (9 – 13) Erkrankung nach CCECA-Index auf. Dieses Ergebnis ähnelt dem aus der Studie von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007). Hier zeigten die Hunde mit futtermittelresponsivem Durchfall signifikant leichtere Krankheitsschweregrade als die Hunde mit steroidresponsivem Durchfall ($p < 0,01$). Dies lässt den Rückschluss zu, dass Patienten mit einer ausgeprägten Klinik und somit einem hohen Krankheitsaktivitätsindex sehr wahrscheinlich nicht an einem FRD, sondern eher an SRD leiden. Futterumstellungen und Versuchstherapien sind jedoch in jedem Falle, auch bei Patienten mit einem hohen Krankheitsaktivitätsindex, indiziert. Die Besitzer sollten jedoch darüber informiert werden, dass ihr Hund mit hoher Wahrscheinlichkeit eine längerfristige medikamentelle Therapie benötigen wird.

In dieser wie auch in vorangegangenen Studien konnte keine Korrelation zwischen dem CCECA-Index und endoskopischen und histologischen Veränderungen herausgestellt werden (ALLENSPACH et al., 2007). Wenn bei Vorliegen einer intestinalen Entzündung der Schweregrad und die Art der Entzündung nicht mit der Klinik korreliert, dann müsste die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit von Gastroduodenoskopien generell in Frage gestellt werden. Eine Erklärung für die schlechte Korrelation zwischen Klinik und Histologie könnte die ungenügende Standardisierung von Endoskopie und histologischer Beurteilung in der Veterinärmedizin darstellen (WILLARD et al., 2002; DAY et al., 2008). Auch wenn keine Korrelation nachgewiesen werden konnte, erscheint es dennoch sinnvoll, bestimmte Patienten mit chronischen Enteropathien mittels Endoskopie und Histologie von Darmbiospien diagnostisch aufzuarbeiten. Denn spezifische Läsionen, wie z. B. Lymphangiektasien und gastrointestinale Lymphome, können derzeit nur mittels histologischer Untersuchung von Biopsien erkannt werden. In einer Studie bei Katzen dagegen konnte eine Korrelation zwischen den endoskopischen Veränderungen und dem Krankheitsaktivitätsindex notiert werden (JERGENS et al., 2010). Untersuchungen wie Endoskopie und histopathologische Untersuchungen sind sehr arbeits-, zeit- und kostenintensiv. Der Index sollte für jeden Tierarzt einfach zu erstellen sein, um Krankheitsschweregrade und -verläufe einheitlich zu beurteilen und dadurch

Patienten und Studien vergleichbar zu machen. Somit erscheint eine Aufnahme von Parametern aus endoskopischen und histologischen Untersuchungen unangebracht. In der Studie von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007) ergab sich eine Korrelation zwischen der Albumin- und Cobalaminkonzentration, sodass auch die Cobalaminkonzentration vermutlich eine Aussagekraft über die Prognose besitzt. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte das retrospektive Studiendesign darstellen, denn Cobalaminkonzentrationen lagen lediglich bei 34,85 % (107/307) der Patienten vor. Aufgrund der Tatsache, dass bei Vorliegen einer Hypocobalaminämie eine Cobalamin-Substituierung sinnvoll ist, sollte bei jedem Patienten mit einer potentiellen Enteropathie eine Cobalaminbestimmung durchgeführt werden.

Die erhobenen Daten zur klinischen Untersuchung zeigten, dass unterschiedliche Enteropathien zu einer ähnlichen klinischen Präsentation führen. Aufgrund der klinischen Untersuchung kann daher keine Aussage über die Grundursache der Erkrankung gemacht werden.

Der Median und der Mittelwert jedes Laborwertes jeder Diagnosegruppe lag innerhalb des angewendeten Referenzbereichs lag. Dies zeigt, dass keine Gruppe eine hochgradige einheitliche Abweichung eines bestimmten Laborparameters aufweist. Dennoch konnten signifikant unterschiedliche Werte zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen festgestellt werden.

Der Median des Hämatokrits (l/l) der Gruppe der Hunde mit GI-LYM war signifikant niedriger als in der Gruppe der FRD-Hunde. Das könnte durch einen vermehrten Blutverlust bei Patienten mit Neoplasien im Magen-Darmtrakt erklärt werden. Eine weitere Erklärung wäre die neoplastische Infiltration des Knochenmarks. Da die Hunde mit GI-LYM allerdings nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten ($n = 7$) beinhaltete, muss diese statistische Aussage mit Vorsicht beurteilt werden. Sie sollte anhand einer größeren Patientenzahl bestätigt werden. Auch sollte die Ursache der Anämie durch spezielle Untersuchungen (z. B. Test auf okkultes Blut im Stuhl) genauer herausgearbeitet werden.

In der vorliegenden Arbeit hatten Patienten der FRD-Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an eosinophilen Granulozyten im Vergleich mit den Hunden mit einer systemischen Erkrankung ($p = 0,009$). Eine erhöhte Anzahl der eosinophilen Granulozyten wurde bei allergischen Hunden schon in anderen Studien

festgestellt (CLERCX et al., 2000; LILLIEHOOK et al., 2000). Eine Futtermittelallergie-assoziierte Eosinophilenerhöhung ist eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis. Da zwischen den unterschiedlichen Gruppen mit gastrointestinalen Erkrankungen kein Unterschied in der Höhe der eosinophilen Granulozyten nachzuweisen war, kann spekuliert werden, dass eine Entzündung im Gastrointestinaltrakt generell zu einer gewissen relativen Erhöhung der eosinophilen Granulozyten führt. So könnte eine Eosinophilie eher darauf hinweisen, dass bei einem Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen eher eine gastrointestinale als eine extragastrointestinale Ursache vorliegt oder dass die Eosinophilie einen Indikator für eine allergische Ursache für die gastrointestinalen Symptome darstellt. Zusätzlich konnte zwischen dem klinischen Index und der Zahl an eosinophilen Granulozyten eine Korrelation festgestellt werden. Je höher die Zahl der eosinophilen Granulozyten, umso niedriger war der CCECA-Index. Erklärt werden kann dies dadurch, dass eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten häufig bei allergischen Reaktionen (wie FA) beobachtet werden kann (ROMAGNANI, 1994; MOSMANN & SAD, 1996; CLERCX et al., 2000; LILLIEHOOK et al., 2000) und dass FA-Patienten in der Regel weniger starke klinische Symptome aufweisen als Hunde mit anderen Enteropathien. Andererseits bedeutet eine schwerwiegende Erkrankung mehr Stress für einen Patienten, dies könnte zu einer Eosinopenie im Rahmen eines Stressblutbildes bei diesen Tieren geführt haben. Zu beachten ist jedoch, dass auch bei Patienten mit FRD die absolute Eosinophilenzahl in der Regel im Referenzbereich lag.

Albumin ist ein wichtiger Laborparameter, der bei allen Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen bestimmt werden sollte. Einige Studien fanden heraus, dass ein erniedrigter Serumalbuminspiegel ($< 15 \text{ g/l}$) mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH, 2007; ALLENSPACH et al., 2007). Eine verringerte Aufnahme von Futter spielt beim Hund eine untergeordnete Rolle als Ursache für eine Hypoalbuminämie. Primär geht Albumin über eine geschädigte, durchlässige Darmmukosa infolge Blutungen oder proteinreicher Exsudationen verloren (CRAVEN et al., 2004; ALLENSPACH, 2007). Zusätzlich kann es durch eine Villusatrophie zur Malabsorption kommen (CRAVEN et al., 2004). Es kann vermutet werden, dass, je stärker die Darmmukosa geschädigt ist, desto mehr Albumin geht über die

geschädigte Darmschleimhaut verloren. Diese These wird auch durch die Resultate dieser Studie erhärtet. Der in dieser Studie angewendete CCECAI beruhte allein auf anamnestisch zu erhebenden Parametern, ähnlich wie der CIBDAI von JERGENS und Mitarbeitern (2003). Die Albuminkonzentration war nicht als Parameter in dem Krankheitsaktivitätsindex inkludiert. Der in dieser Studie angewendete CCECAI korrelierte mit dem Serumalbuminspiegel. Je höher der Index war und je schwerer somit die Erkrankung, desto niedriger lag die Albuminkonzentration. Ein Eiweißverlust über den Darm weist in der Regel auf eine signifikante Schädigung der Darmwand hin. Diese zeigt sich anhand einer ausgeprägten Klinik und somit in einem hohen Krankheitsaktivitätsindex. Aufgrund der Resultate dieser Studie kann davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit einem intestinalen Eiweißverlust eine schwergradige Erkrankung vorliegt. In der vorliegenden Studie konnte durch die Korrelation der Albuminkonzentration mit dem CCECAI bestätigt werden, dass es sinnvoll ist die Albuminkonzentration als Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung heranzuziehen. Dies deckt sich auch mit Untersuchungen aus der Humanmedizin (GRIFFITHS et al., 1986; CABRAL et al., 2001) und der von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007) durchgeführten Studie an Hunden mit CE. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Hunde mit FRD eine signifikant höhere Albuminkonzentration aufwiesen. Patienten mit FRD haben laut den Ergebnissen vorangegangener Studien eine gute Prognose (ALLENSPACH et al., 2007). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestärken diese Beobachtung. Hunde mit FRD erreichten signifikant häufiger einen vollständigen Therapieerfolg im Vergleich zu Hunden mit ARD, SRD und GI-LYM.

Der Serumalbuminspiegel scheint eine größere Aussagekraft als die Gesamteiweißkonzentration zu besitzen. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass einige Patienten mit einer chronisch entzündlichen Enteropathie eine Hyperglobulinämie entwickeln. Dies kann dazu führen, dass ein Patient trotz enteralem Eiweißverlust einen normalen Gesamteiweißspiegel aufweist. Durch die Messung des Gesamteiweißes kann ein Proteinverlust nicht immer erkannt werden. Es konnte in der vorliegenden Studie lediglich gezeigt werden, dass Hunde mit GI-LYM signifikant niedrigere Gesamteiweißkonzentrationen aufwiesen, als die Hunde mit ARD. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die

Gruppe der Hunde mit gastrointestinalen Lymphom nur aus sieben Tieren bestand.

Von ALLENSPACH und Mitarbeiter (2007) wurde der Gewichtsverlust in den CCECAI aufgenommen. Ein niedriger Serumalbuminspiegel ist eng mit einem Gewichtsverlust verbunden. In der vorliegenden Studie korrelierte der Parameter Gewichtsverlust ebenfalls mit dem Krankheitsaktivitätsindex.

Zwischen dem CCECA-Index und anderen Laborwerten konnten sonst keine klinisch relevanten signifikanten Korrelationen gefunden werden. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass aufgrund dieser Studie der Schweregrad der Erkrankung, welcher anhand des CCECA-Indexes definiert wurde, mit den Laborwerten Albumin, dem Gewichtsverlust und mit der Anzahl der eosinophilen Granulozyten korreliert. Aus diesem Grund sollten diese Parameter in die Beurteilung des Krankheitszustandes einbezogen werden.

Bei einem Großteil der Patientenpopulation (77,0 %) konnten im Ultraschall keine Veränderungen am Dünn- oder Dickdarm festgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten mit enteralen Erkrankungen, die mit einer milderen Symptomatik einhergehen (z. B. FRD), selten ultrasonographische Veränderungen aufweisen. Dieses wichtige Erkenntnis sollte in die Planung der diagnostischen Aufarbeitung jedes Patienten einfließen. In der Tiermedizin spielen für Besitzer Kosten für Diagnostik und Behandlung oft eine große Rolle. Deshalb sollten Besitzer mit finanziellen Limitationen über die geringe Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung informiert werden. Bei einem stabilen, chronisch kranken Patienten mit milden Symptomen und ohne Erniedrigung des Albuminspiegels erscheint es daher vertretbar, im ersten Schritt einer diagnostischen Aufarbeitung auf eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zu verzichten.

In dieser Studie, wie auch in der Studie von LEIB und Mitarbeitern (2010), stellte sich heraus, dass der Abdomenultraschall vor allem zum Ausschluss eines schwerwiegenden Prozesses, wie z. B. Verlegung des Lumens, einer Invagination oder einer soliden Masse, geeignet ist. Zum Ausschluss oder zur näheren Charakterisierung einer diffusen Erkrankung oder Entzündung im Darm ist in der Regel eine histologische Untersuchung nötig. Bei Hunden mit SRD konnten generell häufiger diffuse Veränderungen ohne Wandschichtverlust im Ultraschall festgestellt werden. Dieser Ultraschallbefund könnte somit einen Hinweis für eine

steroidresponsive Erkrankung darstellen. Ultrasonographisch kann jedoch nicht definitiv zwischen einer diffusen entzündlichen und neoplastischen Infiltration unterschieden werden. Aus diesem Grund sollte man vor dem Einsatz von Glukukortikosteroiden ein diffus infiltratives GI-LYM ausschließen, da eine Gabe von Glukokortikosteroiden die weitere Diagnostik beeinflussen kann und das Ansprechen von Chemotherapeutika verschlechtern kann.

Bei der endoskopischen Abklärung konnten unterschiedliche Schweregrade der Veränderungen gesehen werden, anteilmäßig wurden milde Veränderungen am häufigsten festgestellt (39,0 %). Beim Vergleich der Hunde mit den verschiedenen Diagnosen waren die milden Veränderungen bei den Hunden mit ARD signifikant häufiger als bei den Hunden der anderen Diagnosegruppen zu verzeichnen. Dies könnte dafür sprechen, dass bei Patienten mit ARD weniger strukturelle Veränderungen vorhanden sind. Gründe hierfür könnten darin bestehen, dass die Hunde mit ARD schon unter Fütterung einer Eliminationsdiät vorgestellt wurden, und dadurch eine gewisse entzündliche Komponente bereits abgeklungen ist, oder Hunde mit ARD generell milder Entzündungen aufweisen. In der Studie von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007) konnte kein Unterschied hinsichtlich des Schweregrades der endoskopischen Veränderungen zwischen den verschiedenen Krankheitsgruppen festgestellt werden. Dies lässt den Rückschluss zu, dass man anhand der makroskopischen Veränderungen der Schleimhaut die Ursache nicht feststellen und den Schweregrad einer Darmentzündung nicht einschätzen kann. Eine Endoskopie erscheint vor allem als Möglichkeit zur Entnahme von Biopsien sinnvoll. Bei endoskopischen Biopsien können viele Biopsieproben von unterschiedlichen Stellen und zielgerichtet von veränderten Stellen genommen werden. So können spezifische Veränderungen, wie z. B. Lymphome oder Lymphangiektasien, diagnostiziert werden.

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der endoskopischen Veränderungen und dem Entzündungsgrad in der histopathologischen Untersuchung festgestellt werden. Zu diesem Ergebnis kam man auch in anderen Studien (ALLENSPACH et al., 2007). Da es in der Veterinärmedizin lange keine einheitliche Standardisierung der endoskopischen und histologischen Beurteilung von Darmveränderungen gab, sind vermutlich untersucherbedingte Beurteilungsunterschiede dafür verantwortlich (WILLARD et al., 2002; DAY et al., 2008).

In dieser retrospektiven Studie wurde in der gesamten Patientenpopulation, wie auch in den verschiedenen Diagnosegruppen, am häufigsten eine Entzündung vom lymphoplasmazellulären Typ diagnostiziert. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (JERGENS et al., 2003; ALLENSPACH, 2007). Obwohl in der Human- und Veterinärmedizin die gleiche Pathogenese als Auslöser von SRD diskutiert wird (immunologische, genetische und Umwelt-Faktoren), unterscheiden sich die Entzündungstypen sehr stark. Die speziellen IBD-Formen beim Menschen sind vor allem durch ulzerative Veränderungen (UC) und Beteiligung von neutrophilen Granulozyten (MC) geprägt. Der Vergleich in der vorliegenden Studie zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen, erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Dies zeigt, dass anhand der Bewertung des Entzündungsgrad nicht auf die Ursache geschlossen werden kann.

In der vorliegenden Studie konnte, wie auch in der Studie von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007), keine Korrelation zwischen dem histopathologischen Entzündungsgrad und der Albuminkonzentration im Blut festgestellt werden. Eine endoskopische und histologische Untersuchung eignet sich daher eher zum Ausschluss von Neoplasien und strukturellen Schleimhautveränderungen (z. B. Lymphangiektasien, Läsionen in den Krypten, Villusatrophie) und zur Bestimmung spezieller Entzündungstypen (z. B. eosinophil, granulomatös, neutrophil). Zur Einschätzung der Prognose scheint sich jedoch die histologische Beurteilung der Darmbiopsien schlecht zu eignen. Diesbezüglich sollten andere Parameter, wie der Krankheitsaktivitätsindex, herangezogen werden.

Der Erfolg diagnostischer Therapien ist in großem Maße von der Besitzercompliance und der Zuverlässigkeit der Besitzer abhängig. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist nicht immer nachvollziehbar, ob eine Versuchstherapie konsequent durchgeführt wurde. Eine gewisse Verfälschung des Ergebnisses ist dadurch möglich. Von den Hunden der Patientenpopulation erreichten 37,5 % einen totalen, 37,5 % einen partiellen und 9,1 % keinen Therapieerfolg. Bei 15,9 % der Hunde lagen keine Daten über sechs Monate vor.

Beim Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppen wurden nur die Hunde mit einem Follow-Up über sechs Monate einbezogen. Hunde mit FRD erreichten signifikant häufiger einen vollständigen Therapieerfolg. Dies deckt sich mit der Aussage von ALLENSPACH und Mitarbeitern (2007), dass Hunde mit FRD eine bessere Prognose haben. Wie viele Patienten mit FRD in der vorliegenden Studie

jedoch tatsächlich eine Futtermittelallergie hatten, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Denn die eigentlich für die sichere Diagnose einer Futtermittelallergie erforderliche Provokationsprobe mit dem ursprünglichen Futter wird selten von den Besitzern durchgeführt, wenn die Tiere unter einer speziellen Diät symptomfrei sind (ROUDEBUSH et al., 2000; STURGEISS, 2005). Dadurch könnte eruiert werden wie viele Hunde tatsächlich eine immunologisch vermittelte Allergie oder eine nicht immunologisch vermittelte Unverträglichkeit einer Futterkomponente aufweisen. In dieser Studie wurde kein konsequenter Rechallenge durchgeführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser aktuellen retrospektiven Studie, einige Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden können (JERGENS et al., 2003; CRAVEN et al., 2004; JERGENS, 2004; ALLENSPACH, 2007; ALLENSPACH et al., 2007; JERGENS et al., 2010). Das Signalement sowie Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung haben keine bis wenig Aussagekraft über die Ursache und die Prognose einer CE. Informationen aus anamnestischen Daten (Aktivität, Appetit, Erbrechen, Kotkonsistenz, Kotabsatzfrequenz, Gewichtsverlust) zusammengefasst in einem klinischen Index, und bestimmter Laborwerte wie die Serumalbuminkonzentration und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten, stellen eine gute Grundlage zum Einschätzen des Schweregrades der Erkrankung und deren Prognose dar. Patienten mit chronischen Enteropathien scheinen generell keine massiven Abweichungen von spezifischen Laborparametern aufzuweisen. Trotzdem kann die Höhe bestimmter Werte hinweisend auf die Grundursache und Prognose des Patienten sein. So steigt die Wahrscheinlichkeit auf FRD bei jungen Patienten mit niedrigen Krankheitsschweregraden und ohne relevante Veränderungen in Labor und in der bildgebenden Diagnostik. Spezielle Untersuchungsmethoden, wie Ultraschall, Endoskopie und Histologie, können zusätzliche Informationen über Ursache, Schweregrad und die Prognose einer Erkrankung liefern. Bei einer bestimmten Patientenpopulation (z. B. niedriger CCECA-Index, normaler Albuminserumspiegel) scheint jedoch der zusätzliche Informationsgewinn durch diese Spezialuntersuchungen gering. Bei diesen Patienten kann ein positives Ansprechen auf spezielle Diätmaßnahmen und/oder Antibiose erwartet werden. Aufgrund der Arbeits-, Zeit- und Kostenintensivität von ultraschall, endoskopischen und histologischen Untersuchungen sollte bei jedem Patienten

individuell eingeschätzt werden, ob diese Untersuchungen nutzbringend sind.

Bei Patienten mit einem hohen Krankheitsaktivitätsindex, Eiweißverlust, starkem Gewichtsverlust und ultrasonographisch veränderten Darmabschnitten sollte auf alle Fälle eine endoskopische und histologische Beurteilung der Darmveränderungen durchgeführt werden. Wird eine endoskopische und histologische Abklärung der Darmveränderungen durchgeführt, dann sollten möglichst alle Darmabschnitte untersucht werden, da Läsionen in gleichmäßiger Häufigkeit in Dick- und Dünndarm zu finden sind. Die histologische Beurteilung von Schleimhautbiopsien hilft, ein neoplastisches Geschehen von Entzündungen abzugrenzen, spezielle strukturelle Veränderungen (z. B. Lymphangiektasien) zu identifizieren und Art und Schweregrad einer Entzündung zu beurteilen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Hunde mit verschiedenen Ursachen für ihre chronische Enteropathie präsentieren sich klinisch nahezu identisch. Daher stellt die Diagnosefindung und die Therapiegestaltung oftmals eine Herausforderung dar. Viele Studien beschäftigten sich bereits mit der Suche nach Parametern, die es möglich machen, ohne aufwendige Versuchstherapien und invasive Diagnostik (z. B. Endoskopie), frühzeitig eine Aussage über die Ursache und Prognose der CE zu treffen. Ziel dieser Studie war es (1) Daten von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Symptomen (die in einem bestimmten Zeitraum an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München vorgestellt wurden) zu sammeln und mit Referenzgruppen (alle Hunde, die in einem ähnlichen Zeitraum an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU in München vorgestellt wurden) zu vergleichen, (2) Diagnosegruppen mit verschiedenen Ursachen für chronische Enteropathien (CE) zu beschreiben und untereinander zu vergleichen und (3) verschiedene Parameter aus Signalement, Anamnese, Laboruntersuchungen und weiteren diagnostischen Maßnahmen, wie Ultraschalluntersuchungen, Endoskopien oder histologischer Untersuchungen von Magendarmbiopsien hinsichtlich, deren Aussagekraft zum Erkennen der Ursache von chronischen gastrointestinalen Symptomen beim Hund zu evaluieren.

Im ersten Teil der Studie wurden Informationen von 307 Hunden, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2010 mit chronischen gastrointestinalen Symptomen in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt wurden gesammelt und Daten über das Signalement mit der Klinikpopulation verglichen. Zwischen der Patienten- und Klinikpopulation bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede.

Im zweiten Teil der Studie wurden die CE-Patienten anhand der Ursache in die entsprechende Diagnosegruppen (FRD, ARD, SRD, GI-LYM, systemische Erkrankung) eingeteilt und miteinander verglichen. Die größte Gruppe mit 35,8 % stellten die Patienten mit FRD dar. Diese waren zum Zeitpunkt der Vorstellung signifikant jünger als Hunde mit sonstigen Diagnosen. Außerdem wiesen FRD-Patienten leichtere Krankheitsschweregrade im CCECAI auf. In den Laboruntersuchungen zeigte sich, dass die Anzahl der eosinophilen Granulozyten

bei Hunden mit FRD höher lagen als bei den Hunden mit systemischer Erkrankung. Im Vergleich zu den Patienten mit SRD und GI-LYM war die Albuminkonzentration höher. Hunde mit FRD erreichten signifikant häufiger einen vollständigen Therapieerfolg. Die Hunde mit ARD wurden im Verhältnis zu den Hunden mit einer sonstigen Diagnose signifikant später nach Beginn der Erkrankung vorgestellt. Bei den Hunden mit ARD konnten bei der endoskopischen Abklärung signifikant häufiger milde Veränderungen gesehen werden. Patienten mit SRD waren in der Ultraschalluntersuchung des Dünndarms signifikant häufiger diffuse Veränderungen bei erhaltener Darmwandschichtung zu sehen. Gastrointestinale Lymphome wurden nur bei sieben Hunden diagnostiziert. Die Hunde mit GI-LYM wiesen im Vergleich zu den Hunden mit FRD niedrigere Hämatokritwerte und Albuminkonzentrationen auf. Zudem zeigten Hunde mit GI-LYM niedrigere Gesamteiweißkonzentrationen als Hunde mit ARD.

Der dritte Teil der Studie befasst sich mit der Korrelation verschiedener ausgewählter Parameter der Patientenpopulation. Der CCECAI korrelierte negativ mit der Albuminkonzentration sowie der Anzahl an eosinophilen Granulozyten und positiv mit dem Gewichtsverlust.

Diese Studie zeigte, dass eine Diagnosestellung bei Patienten mit chronischen Enteropathien in der Regel nur anhand sorgfältig geplanter und konsequent durchgeführter Versuchstherapien und spezifischer histologischer Untersuchungsergebnisse möglich ist. Einige Parameter, wie Gewichtsverlust, Krankheitsaktivitätsindex und Serumalbumin, dienen der Einschätzung des Krankheitsschwergrades und der Prognose.

VII. SUMMARY

Dogs with variable causes of chronic enteropathy display almost identical clinical symptoms. Therefore, diagnosis and therapy often are challenging. Various studies have already been performed to search for relevant parameters, which would enable an early predication about etiology and prognosis of CE without the performance of extensive treatment trials and invasive diagnostic procedures (e.g., endoscopy). Aim of this retrospective study was, (1) collect data from dogs with chronic GI-symptoms and compare them to the data of the control group. (2) Moreover, different etiologic groups were defined and compared with each other. (3) Ultimately various parameters, like signalement, history, laboratory results, endoscopic result, histopathological results of GI-biopsies were investigated regarding their significance for the identification of the actual etiology in dogs with chronic GI-symptoms.

In the first part of this study, information about 307 dogs presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the LMU Munich with chronic gastrointestinal symptoms between January 2000 and June 2010, was collected, and data on signalement was compared to the clinic population. The results showed no clinically relevant differences between populations.

Patients with CE were divided into different groups (FRD, ARD, SRD, GI-LYM, systemic disease) according to the etiology of disease in the second part of this study, and data of these groups were compared. The most common group was represented by patients with FRD 35,8 %. These patients were significantly younger at presentation compared to the patients with other etiologies. Moreover, patients with FRD displayed milder disease activities measured by the CCECAI. Eosinophilic granulocyte counts were significantly higher than those of the group “systemic disease”. Albumin concentrations were significantly higher compared to dogs with SRD and GI-LYM. In addition, a complete therapeutic success could be achieved in significantly more patients with FRD, than in all other groups. Dogs with ARD were presented significantly later after onset of clinical signs, than dogs with other etiologies. Moreover, these dogs showed significantly more frequently mild endoscopic lesions. Abdominal ultrasound in the SRD group revealed significantly more often diffuse alterations, but normal intestinal wall

layering compared to the other groups. Gastrointestinal lymphoma was diagnosed in only seven dogs. Compared to dogs with FRD dogs with GI-LYM showed significantly lower hematocrit and albumin concentrations. Moreover, significantly lower total protein concentrations were found in these dogs compared to dogs with ARD.

The third part of this study investigated the correlation of variable parameters of the patient population. The CCECAI correlated negatively with albumin concentration as well as eosinophilic granulocyte count and positively with weight loss.

This study shows, that a diagnosis in patients with chronic gastrointestinal symptoms can only be established by accurately planned and consequently conducted treatment trials or by specific histological lesions. However, some parameters, like weight loss, disease activity index and serum albumin can be useful for evaluation of the severity of disease and the prognosis.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Allenspach K, Gaschen F. Chronische Darmerkrankungen beim Hund: Eine Übersicht. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 2003; 145: 209-22.

Allenspach K, Luckschander N, Styner M, Seibold F, Doherr M, Aeschbach D, Gaschen F. Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. Am J Vet Res 2004; 65: 1279-83.

Allenspach K. Tests to investigate gastrointestinal diseases in dogs - which markers are actually useful for the practitioner? J Small Anim Pract 2007; 48: 607-8.

Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. J Vet Intern Med 2007; 21: 700-8.

Allenspach K, Lomas B, Wieland B, Harris T, Pressler B, Mancho C, Lees GE, Vaden SL. Evaluation of perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. Am J Vet Res 2008; 69: 1301-4.

Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN, Patel IR, Abramson SB. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 14014-9.

Anderson JA. The establishment of common language concerning adverse reactions to foods and food additives. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 140-4.

Attur MG, Patel RN, Patel PD, Abramson SB, Amin AR. Tetracycline up-regulates COX-2 expression and prostaglandin E2 production independent of its effect on nitric oxide. J Immunol 1999; 162: 3160-7.

Ballauf B. Feed allergy in dogs and cats - not only a gastrointestinal problem.

Tierarztl Prax 1993; 21: 53-6.

Batt RM, Morgan JO. Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. Res Vet Sci 1982; 32: 17-22.

Batt RM, Needham JR, Carter MW. Bacterial overgrowth associated with a naturally occurring enteropathy in the German Shepherd dog. Res Vet Sci 1983; 35: 42-6.

Batt RM, McLean L, Riley JE. Response of the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth to antibiotic therapy. Gut 1988; 29: 473-82.

Batt RM. Malabsorption in dogs. In Practice 1990; 12: 21-4.

Becker N (2009) Erhebungen zur Fütterung von Hunden und Katzen mit und ohne Verdacht auf eine Futtermittelallergie in Deutschland. In: Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik. Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. 243

Benno Y, Nakao H, Uchida K, Mitsuoka T. Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs. J Vet Med Sci 1992; 54: 703-6.

Berghoff N, Suchodolski J, Steiner J. Fecal N-methylhistamine concentrations in Norwegian Lundehunds with gastrointestinal disease. J Vet Intern Med 2008; 22: 748.

Berghoff N, Steiner JM. Laboratory tests for the diagnosis and management of chronic canine and feline enteropathies. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2011; 41: 311-28.

Birchard SJ, Couto CG. Nonlymphoid intestinal neoplasia in 32 dogs and 14 cats.

J Am Anim Hosp Assoc 1986; 22: 533-7.

Bonfanti U, Bertazzolo W, Bottero E, De Lorenzi D, Marconato L, Masserdotti C, Zatelli A, Zini E. Diagnostic value of cytologic examination of gastrointestinal tract tumors in dogs and cats: 83 cases (2001-2004). J Am Vet Med Assoc 2006; 229: 1130-3.

Boyce KL, Kitchell BE. Treatment of canine lymphoma with COPLA/LVP. J Am Anim Hosp Assoc 2000; 36: 395-403.

Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 171-7.

Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Forstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. World J Gastroenterol 2010; 16: 2978-90.

Cabral VL, de Carvalho L, Miszputen SJ. Importance of serum albumin values in nutritional assessment and inflammatory activity in patients with Crohn's disease. Arq Gastroenterol 2001; 38: 104-8.

Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, Golner B, Russell R, Selhub J, Rosenberg IH. Folate synthesized by bacteria in the human upper small intestine is assimilated by the host. Gastroenterology 1996; 110: 991-8.

Carlo GL, Cole P, Miller AB, Munro IC, Solomon KR, Squire RA. Review of a study reporting an association between 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and canine malignant lymphoma: report of an expert panel. Regul Toxicol Pharmacol 1992; 16: 245-52.

Cave NJ. Chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. N Z Vet J 2003; 51: 262-74.

Cerquetella M, Spaterna A, Laus F, Tesei B, Rossi G, Antonelli E, Villanacci V, Bassotti G. Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1050-6.

Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12.

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 203-7.

Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int* 2009; 58: 457-66.

Clercx C, Peeters D, Snaps F, Hansen P, McEntee K, Detilleux J, Henroteaux M, Day MJ. Eosinophilic bronchopneumopathy in dogs. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 282-91.

Cohen M, Post GS, Wright JC. Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 107-10.

Couto CG, Rutgers HC, Sherding RG, Rojko J. Gastrointestinal lymphoma in 20 dogs. A retrospective study. *J Vet Intern Med* 1989; 3: 73-8.

Coyle KA, Steinberg H. Characterization of lymphocytes in canine gastrointestinal lymphoma. *Vet Pathol* 2004; 41: 141-6.

Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract* 2004; 45: 336-42.

Crawshaw J, Berg J, Sardinas JC, Engler SJ, Rand WM, Ogilvie GK, Spodnick GJ, O'Keefe DA, Vail DM, Henderson RA. Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. *J Am*

Anim Hosp Assoc 1998; 34: 451-6.

Crowe SE, Perdue MH. Gastrointestinal food hypersensitivity: basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 1992; 103: 1075-95.

Davenport DJ, Ching RJ, Hunt JH, Bruyette DS, Gross KL. The effect of dietary levels of folate and cobalamin on the serum concentration of folate and cobalamin in the dog. *J Nutr* 1994; 124: 2559-62.

Day MJ. The canine model of dietary hypersensitivity. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 458-64.

Day MJ, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A, Minami T, Willard M, Washabau R. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008; 138 Suppl 1: S1-43.

DiBartola SP, Rogers WA, Boyce JT, Grimm JP. Regional enteritis in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 904-8.

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 240-6.

Dorn CR, Taylor DO, Schneider R. The epidemiology of canine leukemia and lymphoma. *Bibl Haematol* 1970: 403-15.

Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-55.

Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum Buschenfelde KH, Neurath M.

Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol* 1996; 26: 934-8.

Elson CO. Experimental models of intestinal inflammation: New insights into mechanisms of mucosal homeostasis. In: *Mucosal Immunology* Orga PL, Mestecky J, Lamm ME, eds. San Diego, CA: Academic Press 1999:

Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005; 206: 232-59.

Fox CC, Lichtenstein LM, Roche JK. Intestinal mast cell responses in idiopathic inflammatory bowel disease. Histamine release from human intestinal mast cells in response to gut epithelial proteins. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1105-12.

Frank JD, Reimer SB, Kass PH, Kiupel M. Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43: 313-21.

Fukushima K, Ohno K, Koshino-Goto Y, Uchida K, Nomura K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Tsujimoto H. Sensitivity for the detection of a clonally rearranged antigen receptor gene in endoscopically obtained biopsy specimens from canine alimentary lymphoma. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 1673-6.

Fyfe JC, Giger U, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, Patterson DF. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res* 1991; 29: 24-31.

Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, Gasbarrini G. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237-40.

Gaschen FP, Merchant SR. Adverse food reactions in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 361-79.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German Shepherd dogs with small intestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2000a; 76: 25-43.

German AJ, Hall EJ, Kelly DF, Watson AD, Day MJ. An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dogs. *J Comp Pathol* 2000b; 122: 163-75.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 14-25.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2003a; 17: 8-20.

German AJ, Day MJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA, Hall EJ. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2003b; 17: 33-43.

Gieger T. Alimentary lymphoma in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011; 41: 419-32.

Griffiths AM, Drobnies A, Soldin SJ, Hamilton JR. Enteric protein loss measured by fecal alpha 1-antitrypsin clearance in the assessment of Crohn's disease activity: a study of children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 907-11.

Guilford WG. Nutritional management of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *J Nutr* 1994; 124: 2663-9.

Guilford WG. Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Strombeck's small animal gastroenterology, 3 edn. Guilford WG, Center SA, D.R. S, eds. Philadelphia: W.B. Saunders 1996a:

Guilford WG (1996b) Adverse Reactions to food. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Guilford WG (1996c) Gastrointestinal Immunsystem. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Guilford WG. Gastrointestinal Immunsystem. In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996d:

Guilford WG. Adverse Reactions to food. In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology. Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996e:

Guilford WG, Jones BR, Markwell PJ, Arthur DG, Collett MG, Harte JG. Food sensitivity in cats with chronic idiopathic gastrointestinal problems. J Vet Intern Med 2001; 15: 7-13.

Gunawardana SC, Jergens AE, Ahrens FA, Niyo Y. Colonic nitrite and immunoglobulin G concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. J Am Vet Med Assoc 1997; 211: 318-21.

Hall E, J., German AJ. Inflammatory bowel disease. In: Small Animal Gastroenterology. Steiner JM, ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG 2008: 366.

Hall EJ, Simpson KW. Diseases of the small intestine. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Philadelphia, PA: WB Saunders 2000:

Hall EJ. Antibiotic-responsive diarrhea in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2011; 41: 273-86.

Halliwell B. Management of dietary hypersensitivity in the dog. *Journal of Small Animal Practice* 1992; 33: 156-60.

Harvey PD. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 175-9.

Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, Jessen CR, McCurnin DM, Richardson RC. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1226-31.

He SH. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 309-18.

Heilmann RM, Suchodolski JS, Steiner JM. Development and analytic validation of a radioimmunoassay for the quantification of canine calprotectin in serum and feces from dogs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 845-53.

Heilmann RM, Lanerie D, Suchodolski J. A method for the quantification of serum and fecal canine S100A12. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 751-2.

Heilmann RM, Suchodolski JS, Steiner JM. Purification and partial characterization of canine S100A12. *Biochimie* 2010b; 92: 1914-22.

Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995; 270: 1203-7.

Hill P. Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats – some practical considerations. *In Practice* 1999; 21: 287-94.

Hobbs J, Gaschen L, Merchant SR. Doppler ultrasound analysis of gastrointestinal blood flow for differentiating allergic from non-food allergic pruritic dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 732.

Jacobs G, Collins-Kelly L, Lappin M, Tyler D. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 45-53.

Jeffers JG, Shanley KJ, Meyer EK. Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 245-50.

Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, Miles KG. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 1603-8.

Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ, Evans R. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 291-7.

Jergens AE. Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 437-45.

Jergens AE, Crandell JM, Evans R, Ackermann M, Miles KG, Wang C. A clinical index for disease activity in cats with chronic enteropathy. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1027-33.

Johnston KL. Small intestinal bacterial overgrowth. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 523-50.

Kaiser CI, Fidel JL, Roos M, Kaser-Hotz B. Reevaluation of the University of Wisconsin 2-year protocol for treating canine lymphosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43: 85-92.

Kaneko N, Yamamoto Y, Wada Y, Shimokawa Miyama T, Hiraoka H, Itamoto K, Mizuno T, Nakaichi M, Takahashi T, Watari T, Okuda M. Application of polymerase chain reaction to analysis of antigen receptor rearrangements to support endoscopic diagnosis of canine alimentary lymphoma. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 555-9.

Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J, Eastwood J, Syme H, Garden OA, Allenspach K. Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 126-32.

Kennis RA. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 175-84.

Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443-54.

Kimpel S, Nagel A, Kestler C, Backhaus B, Straube S, Buchwald F, Schultis HW, Kressel J, Hahn EG, Raithel M. Evaluation of urinary N-methylhistamine excretion during a long-term follow up of patients with inactive Crohn's disease. *Inflamm Res* 2007; 56 Suppl 1: 61-2.

Kircher PR, Spaulding KA, Vaden S, Lang J, Doherr M, Gaschen L. Doppler ultrasonographic evaluation of gastrointestinal hemodynamics in food hypersensitivities: a canine model. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 605-11.

Kleinschmidt S, Meneses F, Nolte I, Hewicker-Trautwein M. Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2007; 120: 80-92.

Kobayashi S, Ohno K, Uetsuka K, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. Measurement of intestinal mucosal permeability in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 745-9.

Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-34.

Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-74.

Kunkle G, Horner S. Validity of skin testing for diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 677-80.

Laflamme DP. Challenges with weigh-loss studies. Supplement to Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 2001; 23: 45-50.

Leib MS. Large Intestine. In: Small Animal Gastroenterology. Steiner JM, ed. Hannover: Schluetersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG 2008: 366.

Leib MS, Larson MM, Panciera DL, Troy GC, Monroe WE, Rossmeisl JH, Forrester SD, Herring ES. Diagnostic utility of abdominal ultrasonography in dogs with chronic vomiting. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 803-8.

Leistra MH, Markwell PJ, Willemse T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1411-4.

Lilliehook I, Gunnarsson L, Zakrisson G, Tvedten H. Diseases associated with pronounced eosinophilia: a study of 105 dogs in Sweden. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 248-53.

Littman MP, Dambach DM, Vaden SL, Giger U. Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J Vet Intern Med* 2000; 14: 68-80.

Loeffler A, Lloyd DH, Bond R, Kim JY, Pfeiffer DU. Dietary trials with a commercial chicken hydrolysate diet in 63 pruritic dogs. *Vet Rec* 2004; 154: 519-22.

Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. Feline lymphoma in the

post-feline leukemia virus era. J Vet Intern Med 2005; 19: 329-35.

Lowe AD. Alimentary lymphosarcoma in a 4-year-old Labrador Retriever. Can Vet J 2004; 45: 610-2.

Luckschander N, Allenspach K, Hall J, Seibold F, Grone A, Doherr MG, Gaschen F. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. J Vet Intern Med 2006; 20: 221-7.

Luckschander N, Hall JA, Gaschen F, Forster U, Wenzlow N, Hermann P, Allenspach K, Dobbelaere D, Burgener IA, Welle M. Activation of nuclear factor-kappaB in dogs with chronic enteropathies. Vet Immunol Immunopathol 2010; 133: 228-36.

MacLachlan NJ, Breitschwerdt EB, Chambers JM, Argenzio RA, De Buyscher EV. Gastroenteritis of Basenji dogs. Vet Pathol 1988; 25: 36-41.

Mancho C, Sainz A, Garcia-Sancho M, Villaescusa A, Tesouro MA, Rodriguez-Franco F. Detection of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and antinuclear antibodies in the diagnosis of canine inflammatory bowel disease. J Vet Diagn Invest 2010; 22: 553-8.

Mansfield CS, James FE, Craven M, Davies DR, O'Hara AJ, Nicholls PK, Dogan B, MacDonough SP, Simpson KW. Remission of histiocytic ulcerative colitis in Boxer dogs correlates with eradication of invasive intramucosal *Escherichia coli*. J Vet Intern Med 2009; 23: 964-9.

Marchetti V, Lubas G, Lombardo A, Corazza M, Guidi G, Cardini G (2010) Evaluation of erythrocytes, platelets, and serum iron profile in dogs with chronic enteropathy. In: Vet Med Int, 2010/08/28 edn

Marks SL. Editorial: Small intestinal bacterial overgrowth in dogs - less common

than you think? J Vet Intern Med 2003; 17: 5-7.

McCann TM, Ridyard AE, Else RW, Simpson JW. Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. J Small Anim Pract 2007; 48: 620-5.

Melgarejo T, Williams DA, O'Connell NC, Setchell KD. Serum unconjugated bile acids as a test for intestinal bacterial overgrowth in dogs. Dig Dis Sci 2000; 45: 407-14.

Melville-Walker SW, Smith KC, Elwood CM. Protein-losing enteropathy in a Soft Coated Wheaten Terrier in the United Kingdom. Vet Rec 2004; 154: 440-1.

Miura T, Maruyama H, Sakai M, Takahashi T, Koie H, Yamaya Y, Shibuya H, Sato T, Watari T, Tokuriki M, Hasegawa A. Endoscopic findings on alimentary lymphoma in 7 dogs. J Vet Med Sci 2004; 66: 577-80.

Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996; 17: 138-46.

Mueller R, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. Vet Derm 1998; 9: 167-71.

Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Food Hypersensitivity. In: Small Animal Dermatology. Dyson J, ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1989: 470-4.

Nakamura RM, Barry M. Serologic markers in inflammatory bowel disease (IBD). MLO Med Lab Obs 2001; 33: 8-15; quiz 6-9.

Ostanin DV, Bao J, Koboziev I, Gray L, Robinson-Jackson SA, Kosloski-Davidson M, Price VH, Grisham MB. T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296: 135-46.

Packey CD, Sartor RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med* 2008; 263: 597-606.

Paoloni MC, Penninck DG, Moore AS. Ultrasonographic and clinicopathologic findings in 21 dogs with intestinal adenocarcinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 562-7.

Patel RN, Attur MG, Dave MN, Patel IV, Stuchin SA, Abramson SB, Amin AR. A novel mechanism of action of chemically modified tetracyclines: inhibition of COX-2-mediated prostaglandin E2 production. *J Immunol* 1999; 163: 3459-67.

Paterson S. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 529-34.

Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF. Canine gastrointestinal neoplasms. *Vet Pathol* 1977; 14: 547-55.

Penninck D, Smyers B, Webster CR, Rand W, Moore AS. Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2003; 44: 570-5.

Pibot P (2007) Dietary Allergies in Dogs and Cats. In: *Dietary Allergies In Dogs and Cats*. Ed Center RCR. 2

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

Rassnick KM, Moore AS, Collister KE, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD, Bailey DB. Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 317-22.

Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-57.

Rosser EJ, Jr. Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 259-62.

Roth L, Walton AM, Leib MS, Burrows CF. A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *J Vet Diagn Invest* 1990; 2: 257-62.

Roudebush P, Cowell CS. Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in North America with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Vet Derm* 1992; 3: 23-8.

Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ. Adverse reaction to food. In: *Small Animal Clinical Nutrition*. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, eds. Missouri: Mark Morris Institut 2000:

Ruau CG. Intestinal Physiology. In: *Small Animal Gastroenterology*. Steiner JM, ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG 2008: 366.

Ruau CG, Wright JM, Steiner JM, Williams DA. Gas chromatography-mass spectrometry assay for determination of Ntau-methylhistamine concentration in canine urine specimens and fecal extracts. *Am J Vet Res* 2009; 70: 167-71.

Rutgers HC, Batt RM, Kelly DF. Lymphocytic-plasmacytic enteritis associated with bacterial overgrowth in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1739-42.

Rychlik A, Nieradka R, Kander M, Depta A, Nowicki M, Sarti K. Usefulness of endoscopic examination for the diagnosis of inflammatory bowel disease in the dog. *Pol J Vet Sci* 2007; 10: 113-8.

Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.

Sampson HA. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 113: 805-19.

Schoepfer A. Chronic diarrhea: etiologies and diagnostic evaluation. *Praxis* 2008; 97: 495-500.

Schreiner NM, Gaschen F, Grone A, Sauter SN, Allenspach K. Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1079-83.

Schwab D, Raithel M, Hahn EG. Evidence for mast cell activation in collagenous colitis. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 1: 64-5.

Scott KG, Meddings JB, Kirk DR, Lees-Miller SP, Buret AG. Intestinal infection with *Giardia spp.* reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 2002; 123: 1179-90.

Sherding RG. Diseases of the intestine. In: *The cat: Diseases and Clinical Management*. G. SR, ed. Churchill Livingstone, New York: Sherding R. G. 1989:

Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 359-66.

Simon D, Moreno SN, Hirschberger J, Moritz A, Kohn B, Neumann S, Jurina K, Scharvogel S, Schwedes C, Reinacher M, Beyersbach M, Nolte I. Efficacy of a continuous, multiagent chemotherapeutic protocol versus a short-term single-agent protocol in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 879-85.

Simpson JW. Bacterial overgrowth causing intestinal malabsorption in a dog. *Vet Rec* 1982; 110: 335-6.

Simpson K (2009) Managing chronic enteropathies in dogs. In: *Part of the 2009*

Nestlé Purina Veterinary Symposium publication. Ed Purina N. Custom Veterinary Media

Smith HW. Observations on the Flora of the Alimentary Tract of Animals and Factors Affecting Its Composition. *J Pathol Bacteriol* 1965; 89: 95-122.

Stokes JE, Kruger JM, Mullaney T, Holan K, Schall W. Histiocytic ulcerative colitis in three non-boxer dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 461-5.

Sturgess K. Diagnoses and management of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats. *In Practice* 2005; 29: 291-301.

Suchodolski J, Harmoinen J, Ruaux C. Dynamics of the jejunal microflora in response to feeding and over time. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 473.

Suchodolski JS, Steiner JM. Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18: 203-10.

Thoday KL. Canine pruritus: an approach to diagnosis. Stages III and IV. Allergy and idiopathy. *J Small Anim Pract* 1980; 21: 483-93.

Vaden S, Hammerberg B, Orton SM. Mast cell degranulation responses in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy and/or nephropathy. *J Vet Intern Med* 2000a; 14: 348.

Vaden SL, Sellon RK, Melgarejo LT, Williams DA, Trogdon MM, VanCamp SD, Argenzio RA. Evaluation of intestinal permeability and gluten sensitivity in Soft Coated Wheaten Terriers with familial protein-losing enteropathy, protein-losing nephropathy, or both. *Am J Vet Res* 2000b; 61: 518-24.

Vaden SL, Hammerberg B, Davenport DJ, Orton SM, Trogdon MM, Melgarejo LT, VanCamp SD, Williams DA. Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy

or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 2000c; 14: 60-7.

Valerius KD, Powers BE, McPherron MA, Hutchison JM, Mann FA, Withrow SJ. Adenomatous polyps and carcinoma in situ of the canine colon and rectum: 34 cases (1982-1994). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 156-60.

Verlinden A, Hesta M, Millet S, Janssens GP. Food allergy in dogs and cats: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 259-73.

Watanabe M, Ueno Y, Yajima T, Okamoto S, Hayashi T, Yamazaki M, Iwao Y, Ishii H, Habu S, Uehira M, Nishimoto H, Ishikawa H, Hata J, Hibi T. Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa. *J Exp Med* 1998; 187: 389-402.

Weidenhiller M, Raithel M, Winterkamp S, Otte P, Stolper J, Hahn EG. Methylhistamine in Crohn's disease (CD): increased production and elevated urine excretion correlates with disease activity. *Inflamm Res* 2000; 49 Suppl 1: 35-6.

Westermarck E, Skrzypczak T, Harmoinen J, Steiner JM, Ruaux CG, Williams DA, Eerola E, Sundback P, Rinkinen M. Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2005a; 19: 177-86.

Westermarck E, Frias R, Skrzypezak T. Effect of diet and tylosin on chronic diarrhea in Beagles. *J Vet Intern Med* 2005b; 19: 822-7.

Wilcock B. Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1992; 7: 162-71.

Willard MD, Dalley JB, Trapp AL. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 181-2.

Willard MD, Simpson RB, Fossum TW, Cohen ND, Delles EK, Kolp DL, Carey

DP, Reinhart GA. Characterization of naturally developing small intestinal bacterial overgrowth in 16 German Shepherd dogs. J Am Vet Med Assoc 1994; 204: 1201-6.

Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, Leib MS, McCracken MD, DeNovo RC, Helman RG, Slater MR, Harbison JL. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 2002; 220: 1177-82.

Williams DA, Batt RM, McLean L. Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. J Am Vet Med Assoc 1987; 191: 201-6.

Winterkamp S, Weidenhiller M, Otte P, Stolper J, Schwab D, Hahn EG, Raithel M. Urinary excretion of N-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 3071-7.

Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448: 427-34.

Zemann B, Schwaerzler C, Griot-Wenk M, Nefzger M, Mayer P, Schneider H, de Weck A, Carballido JM, Liehl E. Oral administration of specific antigens to allergy-prone infant dogs induces IL-10 and TGF-beta expression and prevents allergy in adult life. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1069-75.

Zenker I, Hirschberger J. Das maligne Lymphom des Hundes. Tierarztl Prax 2007; 35: 141-7.

Zwahlen CH, Lucroy MD, Kraegel SA, Madewell BR. Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). J Am Vet Med Assoc 1998; 213: 1144-9.

IX. ANHANG

1. Klinischer Aktivitätsindex der chronischen Darmerkrankungen des Hundes

Aktivität:

☐ **0:** normal ☐ **1:** ggr. reduziert ☐ **2:** mgr. reduziert ☐ **3:** hgr. reduziert

Appetit:

☐ **0:** normal ☐ **1:** ggr. reduziert ☐ **2:** mgr. reduziert ☐ **3:** hgr. reduziert

Erbrechen:

☐ **0:** kein EB ☐ **1:** 1 x/Woche ☐ **2:** 2 - 3 x/Woche ☐ **3:** > 3 x/Woche

Kotkonsistenz:

☐ **0:** normal ☐ **1:** weich ☐ **2:** sehr weich ☐ **3:** wässrig

Kotabsatzfrequenz:

☐ **0:** normal ☐ **1:** 2 – 3 x/T oder Schleim/Blut ☐ **2:** 4 – 5 x/T ☐ **3:** > 5 x/T

Errechneter CCECAI Index: ____

Einteilung des Krankheitsschweregrades:

0 – 3: geringfügige Erkrankung

4 – 5: leichte Erkrankung

6 – 8: mittelgradige Erkrankung

9 – 15: schwergradige Erkrankung

2. Endoskopiebericht: Gastrointestinaltrakt

Datum:

Veteranummer:

Besitzername:

Signalement:

UNTERSUCHUNG/-EN:**INDIKATION DER UNTERSUCHUNG:**

PROBLEME/KOMPLIKATIONEN:Keine ☐ Perforation ☐ Starke Blutung ☐ Narkosezwischenfall ☐Lange Dauer ☐ Sonstiges ☐Kommentar:

☐ Untersuchung unvollständig abgeschlossen warum:☐ Adäquate Biopsieentnahme nicht möglich warum:☐ Fremdkörperentfernung nicht möglich warum:☐ Schlechte Visualisierung warum:**PROBENGWINNUNG:**Biopsie ☐ Brush Zytologie ☐ Washing ☐ Aspiration ☐**DOKUMENTATION:**Videos ☐ Bilder ☐

☐ ÖSOPHAGUS

Normal ☐ Fremdkörper ☐ Masse ☐ Striktur ☐ Hiatushernie ☐

Läsion	Code	Kommentar
Hyperämie/Vaskularität		
Verfärbungen		
Verletzbarkeit		
Blutung		
Erosion/Ulzeration		
Inhalt (Schleim, Galle, Futter)		
Erweiterung		
Gastroösophagealer Sphinkter		
Sonstiges		

☐ MAGEN

Normal ☐ Fremdkörper ☐ Masse ☐ Polyp ☐ Parasiten ☐

Lokalisation der Läsion:

Fundus ☐ Incisura ☐ Antrum ☐ Pylorus ☐

Lokalisation der Biopsien:

Fundus ☐ Incisura ☐ Antrum ☐ Pylorus ☐

Läsion	Code	Kommentar
Inflation unmöglich		
Hyperämie/Vaskularität		
Schleimhautödem		
Verletzbarkeit		
Blutung		
Erosion/Ulzeration		
Inhalt (Schleim, Galle, Futter)		
Passierbarkeit des Pylorus		
Sonstiges		

☐ DUODENUM/JEJUNUMNormal ☐ Fremdkörper ☐ Masse ☐ Polyp ☐ Parasiten ☐

Wie weit wurde Endoskop vorgeschoben: _____

Wurde Papille/-n gesehen: Ja ☐ Nein ☐

Läsion	Code	Kommentar
Inflation unmöglich		
Hyperämie/Vaskularität		
Schleimhautödem		
Verletzbarkeit		
Texturveränderung		
Blutung		
Erosion/Ulzeration		
Lymphgefäßerweiterung		
Inhalt (Schleim, Galle, Futter)		
Sonstiges		

☐ COLONNormal ☐ Fremdkörper ☐ Masse ☐ Polyp ☐ Parasiten ☐Adäquate Colonvorbereitung/Sicht Ja ☐ Nein ☐

Wie weit wurde Endoskop vorgeschoben: _____

Wurde Ileozäkalklappe gesehen: Ja ☐ Nein ☐

Läsion	Code	Kommentar
Hyperämie/Vaskularität		
Schleimhautverfärbungen		
Verletzbarkeit		
Texturveränderung		
Blutung		
Erosion/Ulzeration		
Intussusception		
Strikatur		
Sonstiges		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderat = 2 Schwer = 3

Kommentar und Empfehlungen:

3. Histopathologische Standards zur Beurteilung gastrointestinaler Biopsien

(DAY et al., 2008)

Gastrointestinal Histopathology Standards



IWSAVA
Global Veterinary Development

STANDARD FORM FOR ASSESSMENT OF THE GASTRIC BODY OR ANTRAL MUCOSA

Pathologist _____ Case number _____

Number of pieces of gastric tissue on slide _____

Tissue present

☐

Inadequate

☐

Too superficial

☐

Adequate depth

Number of tissues abnormal _____

MORPHOLOGICAL FEATURES

	Normal	Mild	Moderate	Marked
Surface epithelial injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gastric pit epithelial injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrosis/glandular nesting/ mucosal atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFLAMMATION

Intraepithelial lymphocytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria lymphocytes and plasma cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other inflammatory cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gastric lymphofollicular hyperplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FINAL DIAGNOSIS

Normal tissue	<input type="checkbox"/>
Lymphoplasmacytic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Eosinophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Neutrophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Mucosal atrophy/fibrosis (non-inflammatory)	<input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>

OTHER COMMENTS



STANDARD FORM FOR ASSESSMENT OF DUODENAL MUCOSA

Pathologist _____ Case number _____

Number of pieces of duodenal tissue on slide _____

Tissue present

☐ Inadequate ☐ Too superficial ☐ Adequate depth

Number of tissues abnormal _____

MORPHOLOGICAL FEATURES

	Normal	Mild	Moderate	Marked
Villous stunting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epithelial injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt distension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lacteal dilation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mucosal fibrosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFLAMMATION

Intraepithelial lymphocytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria lymphocytes and plasma cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FINAL DIAGNOSIS

Normal tissue	<input type="checkbox"/>
Lymphoplasmacytic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Eosinophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Neutrophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Lymphangiectasia	<input type="checkbox"/>
Mucosal atrophy/fibrosis (non-inflammatory)	<input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>

OTHER COMMENTS



STANDARD FORM FOR ASSESSMENT OF COLONIC MUCOSA

Pathologist _____ Case number _____

Number of pieces of colonic tissue on slide _____

Tissue present

☐ Inadequate ☐ Too superficial ☐ Adequate depth

Number of colonic tissues abnormal _____

MORPHOLOGICAL FEATURES

	Normal	Mild	Moderate	Marked
Surface epithelial injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt hyperplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt dilation/distortion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrosis/atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

INFLAMMATION

Lamina propria lymphocytes and plasma cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria macrophages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FINAL DIAGNOSIS

Normal colon	<input type="checkbox"/>
Lymphoplasmacytic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Eosinophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Neutrophilic inflammatory	<input type="checkbox"/>
Histiocytic/granulomatous inflammatory	<input type="checkbox"/>
Mucosal atrophy/fibrosis (non-inflammatory)	<input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>

OTHER COMMENTS

X. DANKSAGUNG

Ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Aufnahme in die Klinik und den freundlichen Beistand.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stefan Unterer für die Bereitstellung des Themas, die Hilfe bei der Planung, Organisation und Durchführung der Studie, sowie die stets unkomplizierte freundschaftliche Zusammenarbeit.

Für die geduldige und freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Mueller bedanken.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. Oliver Stadler für vielfach geleistete Lösung sämtlicher Hard- und Software-Probleme.

Den Kollegen und „Mitdoktoranden“ danke ich nicht nur für die praktische und geistige Unterstützung, sondern auch für deren stets freundschaftlichen Beistand.

Cyrano habe ich ganz besonders für die tägliche Ablenkung, aber auch für das geduldige Ausharren bis zum Ende des Arbeitstages zu danken.

Bei Lisa Mettler, Ann-Christin Müller und Julia Homann möchte ich mich (besonders im Namen von Cyrano) für den zuverlässigen „Gassigehservice“ bedanken.

Vor allem meinen Eltern und meinem Freund Oli möchte ich großen Dank aussprechen. Ohne eure unendliche Geduld und Zuversicht, die liebevolle Unterstützung, Hilfe bei der Stressbewältigung, das großes Verständnis, nicht zu vergessen die finanzielle Unterstützung während des Studiums und meiner Doktorandenzeit wäre die Durchführung dieser Arbeit niemals möglich gewesen.